

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Abteilung für Pneumologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Funktionsdiagnostische Untersuchungen zur
Früherkennung bronchialer Erkrankungen bei
jugendlichen Rauchern und Nichtrauchern

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Fritz Kern
aus Pforzheim

Mainz 1979

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546305_0085

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Abteilung für Pneumologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Funktionsdiagnostische Untersuchungen zur
Früherkennung bronchialer Erkrankungen bei
jugendlichen Rauchern und Nichtrauchern



Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Fritz Kern
aus Pforzheim

Mainz 1979



Dekan: Prof. Dr. H. Leithoff

1. Gutachter: Prof. Dr. V. Schulz

2. Gutachter: Prof. Dr. R. Ferlinz

Tag der mündlichen Prüfung: 16.1.1980

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung	1
II. Methodik	2
1) Allgemeine Übersicht	2
2) Untersuchungskollektive, Fragebögen	5
3) Versuchsaufbau und Untersuchungsdurchführung	5
a) Versuchsaufbau zur Messung der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter sowie der alveolo-arteriellen Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckdifferenzen	6
b) Untersuchungsdurchführung der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter sowie der alveolo-arteriellen Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckdifferenzen	13
c) Versuchsaufbau zur Messung des Verschlußvolumens (closing volume)	14
d) Untersuchungsdurchführung zur Messung des Verschlußvolumens	19
e) Versuchsaufbau zur Messung der alveolären Ventilation und der Verteilungsinhomogenitäten der Ventilation	20
f) Untersuchungsdurchführung zur Messung der alveolären Ventilation und ventilatorischen Verteilungsanalyse	23
4) Meßwerte und berechnete Parameter	23
5) Gruppenbildungen, statistische Auswertungen	30
6) Methodische Voruntersuchungen	32

III. Ergebnisse	38
1) Ergebnisse der Fragebogenaktion	38
2) Spirometrische und bodyplethysmographische Untersuchungen; Meßwerte des closing-volume-Manövers	39
3) Ventilatorische Parameter, Toträume	46
4) Endexpiratorisch-alveoläre Atemgaspartialdrucke, arterielle Blutgase, alveolo-arterielle Atemgaspartialdruckdifferenzen	50
5) Parameter der ventilatorischen Verteilungsanalyse (nach Thews)	54
6) Aufgliederung der Rauchergruppe	58
7) Weitere Aufschlüsselung der Ergebnisse	63
a) Ergebnisse der Korrelationsberechnungen	63
b) Ergebnisse des t-Tests für unverbundene Stichproben	73
c) Score-Bildung durch Diskriminanzanalyse	77
IV. Diskussion	80
1) Methodische Diskussion	80
2) Diskussion der Ergebnisse	87
V. Zusammenfassung	99
VI. Literaturverzeichnis	102
VII. Anhang	109

I. Einleitung

Mit routinemäßig durchgeführten Methoden pneumologischer Funktionsdiagnostik ist die Erfassung bronchopulmonaler Erkrankungen erst dann möglich, wenn sie klinisch weit fortgeschritten sind. Frühformen derartiger Erkrankungen (sog. small airway disease) sind mit diesen Untersuchungen nicht zu erfassen. Aus diesem Grund wird seit Anfang der 70er Jahre versucht, Meßmethoden zu entwickeln, die eine Frühdiagnostik erlauben.

Mehrere Untersuchungen zeigten, daß eine Abgrenzung bronchopulmonaler Erkrankungen am Anfang ihrer Entwicklung funktionsdiagnostisch mit einer Reihe meßtechnisch teils aufwendiger atemmechanischer Meßmethoden möglich ist.

Frequenzabhängige Compliancemessungen (72) erlauben bei einem Abfall der dynamischen Compliance (Atemfrequenz 50 - 100 Atemzüge pro Minute) auf weniger als 80 % der statischen Compliance, eine Obstruktion der kleinen Luftwege zu erkennen. Die Frequenzabhängigkeit wurde bei Fällen von chronischer Bronchitis (72) und bei Rauchern (28,40) gefunden, während die statische Compliance stets im Normbereich lag.

Ein verwandtes Verfahren ist die frequenzabhängige Resistance. Sie beruht auf der Abnahme der Resistancewerte mit zunehmender Atemfrequenz (3 - 9 Atemzyklen pro Sekunde) bei gesunden Rauchern; Nichtraucher zeigen bei diesen Tests keine nennenswerten Resistanceveränderungen (32). Die große Variabilität der Resistancewerte schränkt dieses Verfahren zur Früherkennung bronchopulmonaler Erkrankungen jedoch stark ein.

Zur Abgrenzung einer sog. small airway disease wurden auch die Messungen der Maximal Expiratory Flow Volume Curves eingesetzt. Es konnte gezeigt werden (41), daß die maximalen Strömungsraten bei niedrigeren Lungenvolumina beinahe ausschließlich durch die elastische Retraktionskraft der Lunge und den Widerstand in den kleinen Luftwegen bestimmt sind.

Sowohl bei Probanden mit milder Atemwegsobstruktion (60) als auch bei Rauchern (54,46) wurden niedrigere maximale Strömungsraten gefunden als im Vergleichskollektiv.

Die Maximal Flow Volume Curves sind aus den Messungen der Maximal Mid Expiratory Flow Volume Curves hervorgegangen, die etwas ungenauer und aufwendiger sind. Das expirierte Volumen wird gegen die Zeit aufgetragen. Daraus läßt sich der Maximal Mid Expiratory Flow zwischen 25 und 75 % (bzw. 50 - 75 %) der Vitalkapazität bezogen auf eine Sekunde ablesen. Dieses Verfahren kann ebenfalls als Frühdiagnostikum für die Obstruktion in kleinen Luftwegen eingesetzt werden (24,57,8).

Weitere Meßverfahren, die eine frühe Atemwegsobstruktion anzeigen, sind die Auswaschtests mit N_2 bzw. Edelgas (He, Ar), die Ventilationsinhomogenitäten anzeigen (69,7,64). Wilson et al. (1960) fanden einen erhöhten Mischungsindex bei Rauchern verglichen mit Nichtraucher (71).

Besondere Beachtung in der Diagnostik, einer small airway disease in der Grenzzone zwischen normalem und eindeutig pathologischem Zustand, hat die closing volume-Messung gefunden. Das closing volume umfaßt ein vornehmlich aus apikalen Lungenbereichen stammendes Luftvolumen, wenn sich zum Ende einer tiefen Expiration die basalen Luftwege zu schließen beginnen (11,14,35,13,17).

Ausgehend von diesen Erfahrungen haben wir in unseren Untersuchungen geprüft, inwieweit durch Messung von closing volume und Verteilungsinhomogenitäten der Ventilation im Vergleich zu routinemäßig bestimmten Meßgrößen eine auf funktionsdiagnostischen Kriterien beruhende Trennung zwischen jugendlichen Rauchern und Nichtrauchern möglich ist.

Die Bedeutung dieser Untersuchungen, deren Aussagewert durch statistische Verfahren wie Korrelations- und Regressionsrechnungen, insbesondere aber durch eine Score-Bildung im Rahmen einer Diskriminanzanalyse erhöht wurde, ergibt sich aus der Tatsache, daß sich mit der möglichen Abgrenzung gefährdeter Personen Empfehlungen der Krankheitsvorsorge und auch Therapie verbinden. Allgemein kann angenommen werden, daß eine völlige RepARATION der bronchopulmonalen Läsion eintritt, wenn schon im Stadium der sog. small airway disease Behandlungsmaßnahmen einsetzen oder Risikofaktoren gemieden werden.

II. Methodik

1) Allgemeine Übersicht

Die untersuchten Probanden waren fast ausschließlich Studenten. Da die angewandten Meßverfahren einen gering invasiven Charakter hatten, konnten freiwillige Untersuchungspersonen gewonnen werden. Alle Messungen wurden im Lungenfunktionslabor der Abteilung Pneumologie Universitätsklinikum Mainz von mir im täglichen Routineprogramm ausgeführt. Am ersten Meßtag erfolgten Spirometrie, Bodyplethysmographie und Messungen des pulmonalen Gaswechsels. Die Messung des Verschlussvolumens und die Analyse der ventilatorischen Verteilungsinhomogenitäten wurden an zwei weiteren Tagen vorgenommen, da es sich um sehr zeitaufwendige Methoden handelt.

Die Verschlussvolumenmessung ist von der Kooperationsbereitschaft des Untersuchten wesentlich abhängig. Bei der Messung der ventilatorischen Verteilungsinhomogenitäten mußte mit der eigentlichen Registrierung solange zugewartet werden, bis die situationsbedingte Hyperventilation abgeklungen war und eine sog. Ruheatmung eingetreten war. Aus diesen Gründen konnten jeweils nur 4 bis 5 Probanden an einem Tag untersucht werden. Der Zeitaufwand zur Erfassung aller Parameter von einem Probanden betrug eineinhalb Stunden. Die Auswertung belief sich für den Untersucher auf dieselbe Zeit. Dies muß insbesondere bei einer großen prospektiven Studie bedacht werden, obwohl mit größerer Erfahrung und Routine sicherlich noch Zeit gespart werden kann.

2) Untersuchungskollektive, Fragebögen

Untersucht wurden 52 junge Männer zwischen 19 und 28 Jahren (Alter $\bar{x}$ 23,1 $\pm$ 2,0). 26 Raucher wurden einer Kontrollgruppe von 26 Nichtrauchern gegenübergestellt. Es handelte sich ausschließlich um Zigarettensraucher, deren Zigarettenkonsum bis zum Zeitpunkt der Untersuchung jeweils > 20 000 Zigaretten betrug.

An Hand eines Fragebogens, den jeder Proband beantworten mußte, ließen sich detaillierte Angaben zu den jeweiligen Rauchgewohnheiten ermitteln. In Anlehnung an Fragebögen des British Medical Research Council on Respiratory Symptoms (MRC) von 1966 und des Medical Research Council und der European Community for Coal and Steel (MRC-ECCS) von 1966/67 wurde anschließend eine Anamnese erhoben, die Symptome und Angaben von seiten des Respirationstrakts betraf. Neben der Trennung in Raucher und Nichtraucher erlaubte die nachherige Auswertung der Fragebögen die Aufteilung der Probanden nach bestimmten Kriterien: Differenzierung nach Zahl gerauchter Zigaretten, entsprechend den Fragen der MRC-Aufschlüsselung nach "symptomatisch" und "nicht-symptomatisch", Einteilung nach dem Bogen der MRC-ECCS in "positiv" oder "negativ" in Bezug auf eine chronisch nicht spezifische Lungenerkrankung und anderes mehr. Muster der Fragebögen sind im Anhang enthalten.

3) Versuchsaufbau und Untersuchungsdurchführung

Jeder Proband wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. Die einzelnen Messungen an jedem der drei Meßtage werden im folgenden hinsichtlich Versuchsauf-

bau und Untersuchungsdurchführung zusammen abgehandelt.

- a) Versuchsaufbau zur Messung der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter sowie der alveolo-arteriellen Sauerstoff- und Kohlen-säurepartialdruckdifferenzen

Die Messung des Atemwegswiderstandes (Resistance-*Raw*) und des intrathorakalen Gasvolumens (IGV) wurde mit einem volumenkonstanten Ganzkörperplethysmographen durchgeführt (Fa. Jäger, Würzburg).

Bei der Messung des Atemwegswiderstandes werden simultan und kontinuierlich Alveolardruck und Atemfluß registriert, so daß für jeden Zeitpunkt der Atemphasen vereinfacht nach der bekannten Beziehung

$$\text{Widerstand} = \frac{\text{Druckdifferenz}}{\text{Stromstärke}}$$

der intrabronchiale Atemwegswiderstand bestimmt werden kann. Das Meßprinzip ist wie folgt erklärbar: Der Proband befindet sich mit dem ganzen Körper (deswegen "body"-Plethysmograph) in einer knapp 1 m³ großen, 800 l Luft fassenden Kammer, die luftdicht verschließbar ist. Über in die Kammerwände eingelassene Fenster sowie über die Gegensprechanlage ist Kontakt zwischen der Versuchsperson und dem Untersucher während des Versuchsablaufs gewährleistet. Der Proband atmet aus einem Atembeutel Luft, welche durch Anfeuchtung und Erwärmung sog. Körperbedingungen besitzt. Die Atemluft wird in- und expiratorisch durch einen Pneumotachographen geleitet, um die Atemstromstärke zu ermitteln. Da die Kammer während der Untersuchung luftdicht verschlossen ist, rufen die

Thoraxbewegungen während des Atemzyklus Druckveränderungen der Kammerluft hervor, die von einem äußerst empfindlichen Elektromanometer registriert werden. Durch die Atemmuskulatur muß in den Alveolen eine Druckdifferenz ($-\Delta P$) gegenüber dem Druck der Kammerluft aufgebaut werden, damit Luft aus dem Atembeutel während der Inspiration in die Lunge strömt (Abb. 1). Das Volumen der Alveolen wird dabei größer, d. h. die Lungen nehmen einen etwas größeren Raum in der Kammer ein, während die Kammerluft gegensinnig leicht komprimiert wird und somit der Kammerdruck um den Betrag ΔP_K . Bei der Expiration sind die Druckverhältnisse umgekehrt. Die Druckänderungen der Kammer sind in Abhängigkeit von der Atemphase gewissermaßen ein Negativ der Alveolardruckänderungen. Über einen komplizierten Eich- und Rechenvorgang werden die Kammerdruckänderungen den jeweiligen zugehörigen Alveolardrücken gleichgesetzt, so daß aus dem auf einem Zweikoordinatenschreiber registrierten Druck/Fluß-Diagramm unmittelbar der intrabronchiale Strömungswiderstand abgelesen werden kann.

Zur Messung des intrathorakalen Gasvolumens (Abb. 2) atmet der Proband "Kammerluft" über einen Pneumotachographen und ein Mundstück, das durch ein elektrisch gesteuertes Ventil geschlossen werden kann. Druckänderungen in den Atemwegen lassen sich durch ein Manometer, das zwischen Mundöffnung und dem zum Atemwegsverschluß notwendigen Shutter angeordnet ist, registrieren. Ebenso sind Änderungen des Kammerdrucks durch ein in der Kammerwand angebrachtes Manometer zu erfassen. Der Meßvorgang wird durch Schluß des Ventils am Ende einer normalen Expiration eingeleitet. Da zu diesem Zeitpunkt des Atemzyklus eine Luftströmung im Bronchialsystem nicht vorliegt, kann der am Mund gemessene Druck p dem Alveolardruck gleichgesetzt wer-

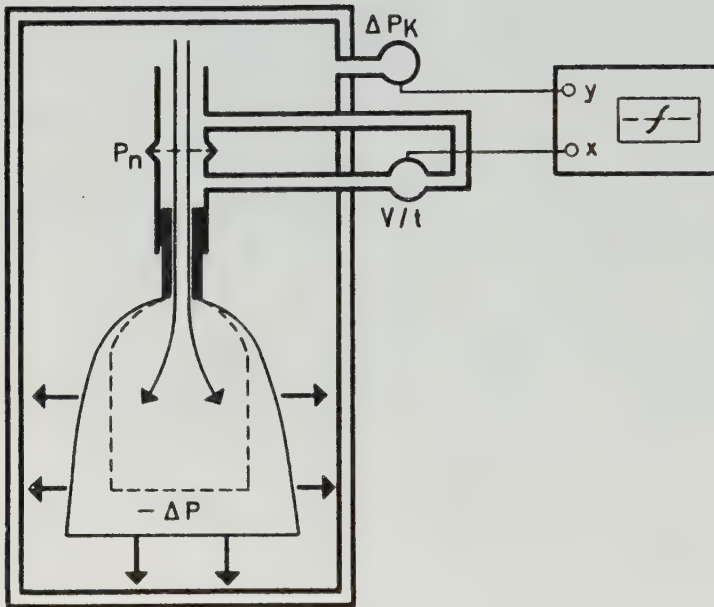


Abb. 1: Prinzip der Bodyplethysmographie

P_n = Pneumotachograph

ΔP_K = Druckmanometer für Kammerdruck

V/t = Druckmanometer für Stromstärke

xy = Zeitkoordinatenschreiber

Einzelheiten siehe Text

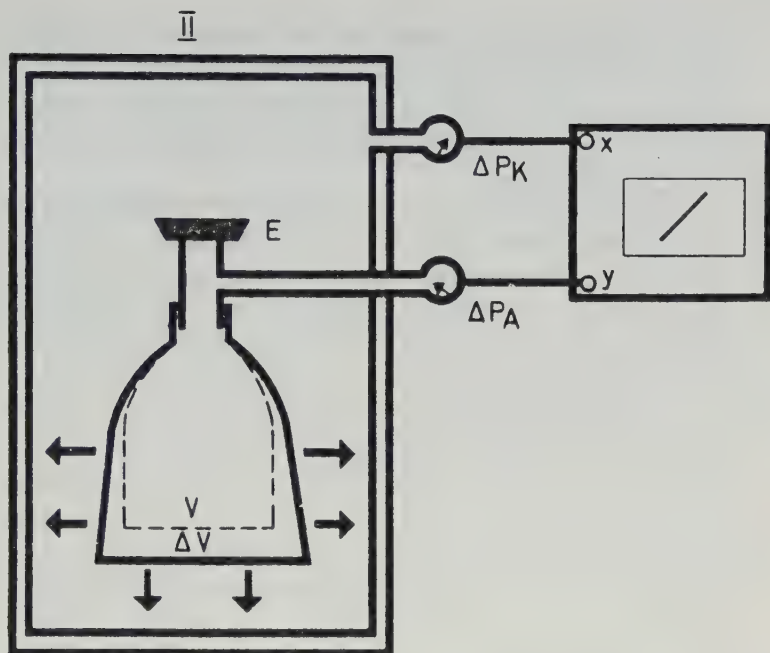


Abb. 2: Schematische Darstellung der bodyplethysmographischen Messung zur Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens. Der Proband (als pars pro toto sind Thorax und Lunge als dehnbares flächenhaftes Gebilde dargestellt) befindet sich in einer luftdicht verschließbaren Kammer und atmet Kammerluft über einen Pneumotachographen und ein Mundstück, das durch ein elektrisch gesteuertes Ventil geschlossen werden kann. Druckänderungen in den Atemwegen lassen sich durch einen Manometer, das zwischen Mundöffnung und dem zum Atemwegsverschluß notwendigen Shutter angeordnet ist, registrieren (ΔP_A). Ebenso sind Änderungen des Kammerdrucks (ΔP_K) durch ein in der Kammerwand angebrachtes Manometer zu erfassen. Der Meßvorgang wird durch Verschluß des Ventils (E) am Ende einer normalen Expiration eingeleitet. Zu diesem Zeitpunkt entspricht der am Mund gemessene Druck p dem Alveolardruck. Im folgenden sinkt durch mehrmalige Inspirationsbewegungen des Probanden gegen das geschlossene System der Alveolardruck p' infolge der dabei auftretenden Dekompression des Lungenvolumens V um den Betrag ΔV . Diese momentane Volumenzunahme ΔV führt umgekehrt zu einem Anstieg des Kammerdrucks. Da p , p' und V (über Eichungen und Umrechnung der Kammerdruckänderung) nach diesem Vorgehen bekannt sind, läßt sich nach dem Boyle-Mariotteschen Gesetz (siehe Text) das intrathorakale Gasvolumen berechnen.

den: Im folgenden wird dann der Proband aufgefordert, mehrmals kurz gegen das verschlossene Ventil einzusatmen. Dadurch dehnt sich das Luftvolumen V , das der funktionellen Residualkapazität entspricht, um den Betrag ΔV aus.

Der Alveolardruck p' , der unter diesen quasi-statischen Bedingungen wiederum dem mittels Manometer meßbaren Munddruck entspricht, nimmt infolge der "Dekompression" ab. Da durch die Volumenzunahme der Lunge andererseits eine Kompression der abgeschlossenen Kammerluft erfolgt, steigt der mit Hilfe des in der Kammerwand befindlichen Manometers gemessene Kammerdruck an. Durch Eichungen kann die Kammerdruckänderung in die Volumenänderung ΔV umgerechnet werden. Nach diesem Meßablauf sind p , p' und ΔV bekannt, so daß nach dem Boyle-Mariotteschen Gesetz $[p \times V = p' \times (V + \Delta V)]$ die funktionelle Residualkapazität V ermittelt werden kann.

Die Bestimmung der sog. statischen Lungenvolumina wie Vitalkapazität, Residualvolumen, Totalkapazität usw. und der sog. dynamischen wie z. B. die Sekundenkapazität erfolgte im offenen spirometrischen System (Fa. Jäger, Würzburg).

Die Eichung der spirometrischen und bodyplethysmographischen Signale erfolgte vor Untersuchungsbeginn auf einem xy- bzw. - durch Umschaltung - yt-Schreiber:

Kammerdruckeichung (PB): 50 ml Pumpenhub = 5 cm Eich-
ausschlag

Munddruckeichung (PV) : 10 cm Wassersäule = 4 cm
Eichausschlag

Fluß-Eichung (PT) : 1 l/sec = 4 cm Eichausschlag
(bei Eichdruck 10 mm Wasser-
säule)

Volumeneichung : 1 l = 4 cm Eichausschlag (mit
1000 ml Eichpumpe).

Anschließend wurden die arteriellen Blutgase von Sauerstoff und Kohlensäure (P_{aO_2} , P_{aCO_2}), die alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenzen von Sauerstoff und Kohlensäure (AaD_{O_2} , aAD_{CO_2}) bestimmt. Der Proband atmete über ein sog. Atemventil, mit dem er durch ein Mundstück verbunden war. Das Atemventil, das auch für folgende Messungen benutzt wurde, war an einem Stativ in drei Achsen beweglich angebracht. Neben dem Stutzen für das Mundstück besitzt es einen In- und Expirationsschenkel, in denen die Atemgase durch ein widerstandsarmes Glimmerplättchen getrennt werden. Aus einem mundnahen Stutzen des Mundstückes wurde kontinuierlich Atemluft über eine Teflonkapillare zur massenspektrometrischen Analyse von Sauerstoff und Kohlensäure abgesaugt. Es wurde das Massenspektrometer "Medical Gas Analyser 1100" (Fa. Perkin Elmer, Pomona, California) benutzt. Die Eichung erfolgte mit zwei Eichgasen unterschiedlicher Zusammensetzung (Eichgas I: 12 Vol.-% O_2 , 6 Vol.-% CO_2 ; Eichgas II: 16 Vol.-% O_2 , 3 Vol.-% CO_2). Eichausschläge und anschließend die Signale der Atemgasmessung am Patienten wurden auf einem Kompensationslinienschreiber (Fa. Dr. Ing. Höffler, Ettlingen) registriert (Abb. 3).

Die arteriellen Blutgaspartialdrucke wurden aus dem Blut des hyperämisierten Ohrläppchens gewonnen (23). Die Bestimmung wurde nach der Mikromethode mit dem Combi-Analysator U (Fa. Eschweiler und Co., Kiel) durchgeführt. Die Mikroelektrodeneinheit der Fa. Eschweiler wurde mit zwei Eichgasen unterschiedlicher O_2 - und CO_2 -Konzentrationen geeicht (Eichgas I: 12 Vol.-% O_2 , 6 Vol.-% CO_2 ; Eichgas II: 2 Vol.-% O_2 , 2 Vol.-% CO_2).

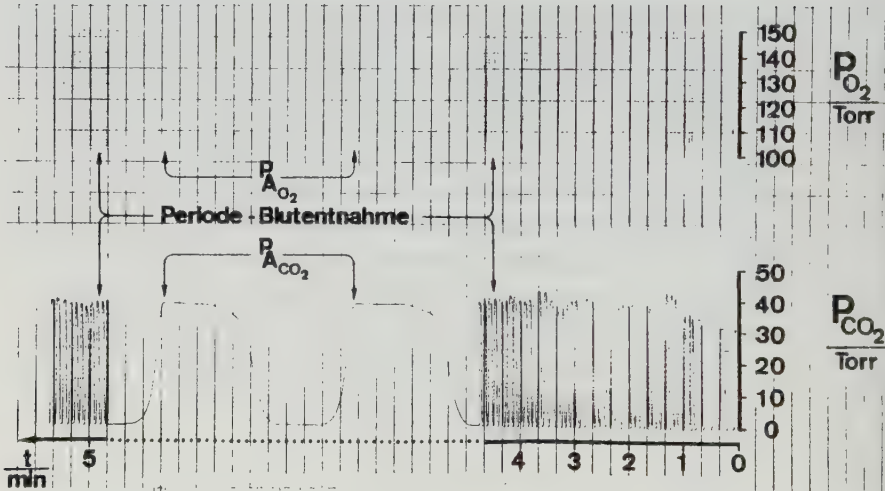


Abb. 3: Darstellung einer Originalkurve auf dem Höppler-Schreiber zur Bestimmung der endexpiratorisch-arteriellen Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckdifferenzen; registriert sind die alveolären Sauerstoff- und Kohlensäurekonzentrationskurven, eingetragen sind die Eichkurven für den O_2 - und CO_2 -Partialdruck. - In der Zeitachse sind 2 Beginn und Ende der Blutentnahmen zur Messung der arteriellen O_2 - und CO_2 -Partialdruckwerte gekennzeichnet.

- b) Untersuchungsdurchführung der spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter sowie der alveolo-arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruckdifferenzen

Zur Messung der Resistance (R_t) und des intrathorakalen Gasvolumens (IGV) saß der Proband im Bodyplethysmographen, dessen Tür mechanisch geschlossen wurde. Nach zwei Minuten (Temperaturausgleich) wurde die Kabine elektrisch geschlossen. Anweisungen wurden über einen Lautsprecher gegeben. Der Proband wurde aufgefordert, ruhig zu atmen. Nachdem ein "Auslaufen" der Druck-Flußbeziehung auf dem xy-Schreiber nicht mehr zu beobachten war, wurden mehrere sog. Resistanceschleifen registriert. Danach wurde die Untersuchungsperson aufgefordert, auf Kommando gegen einen eingestellten Strömungswiderstand ein bis zwei Sekunden lang zu hecheln. Es wurde die Mundverschlußdruckkurve aufgezeichnet. Nach Pause wurde die Messung solange wiederholt, bis vier auswertbare Registrierungen aufgezeichnet waren. Danach wurde die Body-Kabine geöffnet und eine längere Erholungspause eingelegt.

Die Untersuchung des Atemzugvolumens, der Vitalkapazität und der Einsekundenkapazität erfolgte ebenfalls in der Body-Kabine, jedoch bei offener Tür. Zur Bestimmung des Atemzugvolumens wurde der Proband aufgefordert, ruhig zu atmen. Es wurde im Anschluß daran die Vitalkapazität gemessen, indem das nach einer maximalen Inspiration maximal expirierbare Luftvolumen registriert wurde. Nach vier auswertbaren Aufzeichnungen der Vitalkapazitätsmessung wurde der Tiffeneau-Test angeschlossen: Es wurde die Luftmenge bestimmt, die nach maximaler Inspiration auf Kommando innerhalb einer Sekunde forciert ausgeatmet werden

konnte. Nach ebenfalls vier Messungen wurde der Proband aus der Kabine herausgelassen.

Die Ermittlung der alveolären und arteriellen O_2 - und CO_2 -Gaspartialdrucke erfolgte ebenso wie die anderen Messungen in Ruhe und sitzender Position. Der Proband atmete möglichst gleichmäßig und ruhig über Mundstück und Atemventil. Die alveolären O_2 - und CO_2 -Drucke wurden fortlaufend registriert. Nach 10 Minuten Gewöhnung an die neue Meßapparatur wurde Kapillarblut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen zur Bestimmung der arteriellen Blutgaswerte entnommen. Durch Markierung der Abnahmezeit auf dem Kompensationslinienschreiber wurde eine genaue Zuordnung zu den übrigen Meßdaten möglich.

c) Versuchsaufbau zur Messung des Verschlußvolumens (closing volume)

VORBEMERKUNG: Die Messung des closing volume (CV) wird mittels zweier Methoden durchgeführt, die im anglo-amerikanischen Sprachgebrauch als "bolus method" (39,16) und "nitrogen method" (9,33) bezeichnet werden. Obwohl der Kurvenverlauf der closing-volume-Messung unabhängig von der verwandten Methode ist, liegen ihm - je nach Methode - unterschiedliche physiologische Mechanismen der Ventilationsverteilung während der Inspiration zugrunde, die der expiratorisch erfolgenden closing-volume-Bestimmung vorausgeht.

Bei der Bolusmethode (16,43) wird zu Beginn einer Inspiration, die vom Residualvolumen ausgehend bis zur Vitalkapazität fortgeführt wird, ein kleines Volumen eines Inertgases (Xenon, Argon, Helium, SF_6) dem Luft atmenden Probanden über einen seitlichen Stutzen des Atemventils angeboten. Messungen mit

¹³³Xe zeigen, daß bei diesem Manöver - Zumischung des Bolus im Bereich des Residualvolumens - der überwiegende Volumenanteil des Inertgases in obere Lungenpartien inspiriert wird, so daß ein von der Lungenspitze zur Basis gerichteter Gradient dieses Gases entsteht, der auch bei dem folgenden Einatmungsablauf (Vitalkapazität) nicht geändert wird (16). Während der anschließenden Expiration, bei der die (ausgeatmete) Inertgaskonzentration gegen das Volumen registriert wird (Abb. 4), kennzeichnet der anfängliche horizontale Teil des Kurvenablaufs (Phase I) die Totraumluft, die von der sog. Mischluft (Phase II) gefolgt wird. Der nur noch gering ansteigende und daher als Alveolarplateau oder "alveolar slope" benannte Kurvenanteil (Phase III) bezeichnet die Expiration von Alveolarluft aus vorwiegend basalen Lungenregionen, die hinsichtlich ihrer Inertgaskonzentration gering differieren. Der momentane Anstieg der Inertgaskonzentration, der am Ende der Expiration, im Bereich des expiratorischen Reservevolumens, den Verlauf des Alveolarplateaus unterbricht, weist auf ein "Schließen" von in den unteren Lungenpartien gelegenen Luftwegen hin, so daß im weiteren Ablauf die Kurve hauptsächlich von Luft oberer Lungenabschnitte bestimmt wird, die entsprechend der vorangegangenen Inspiration eine hohe Inertgaskonzentration haben. Dieser Punkt des terminalen Inertgaskonzentrationsanstiegs leitet zu der sog. Phase IV über, die wegen der zugrunde liegenden atemmechanischen Faktoren "closing volume" benannt wird (38).

In der Pneumologischen Abteilung des Universitätsklinikums in Mainz wurde die nitrogen method nach Anthonissen (3), modifiziert nach Islam und Ulmer (29) von mir eingeführt. Im Untersuchungsablauf der sog. Stickstoffmethode (3,66) wird eine "Vitalkapa-

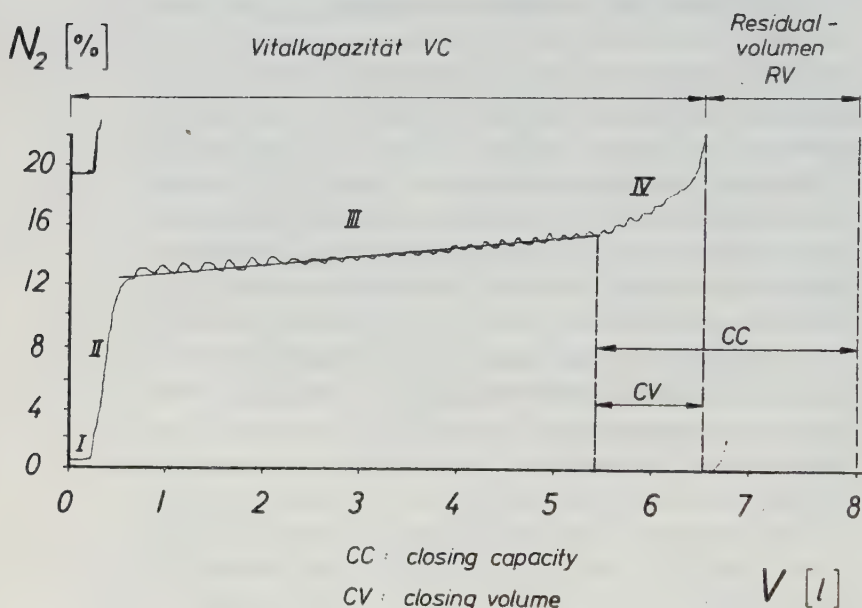


Abb. 4: Closing-Volume-Kurve (Stickstoffmethode). Nach Atmung einer "Vitalkapazität" Sauerstoff wird expiratorisch auf einem xy-Schreiber die Stickstoffkonzentration gegen das Volumen registriert. Im Kurvenverlauf, der im Text eingehend interpretiert ist, lassen sich vier Abschnitte unterscheiden. Phase I - Totraumluft, Phase II - Mischluftanteil, Phase III - Alveolarplateau oder 'alveolar slope', Phase IV - Closing Volume (CV). Bei Kenntnis des Residualvolumens, das bodyplethysmographisch bestimmt werden kann, läßt sich die 'Closing Capacity' (CC) = (CV + RV) berechnen. Die im 'alveolar slope' erkennbaren periodischen Schwankungen der Stickstoffkonzentration sind auf sich wiederholende Flußänderungen in den großen Bronchien zurückzuführen, die durch die rhythmische Herzaktion bedingt sind.

zität" Sauerstoff eingeatmet und während der folgenden Expiration die Stickstoffkonzentration gegen das ausgeatmete Volumen gemessen. Der Kurvenverlauf, der dem der Bolusmethode identisch ist, basiert darauf, daß während der anfänglichen Einatmung von Sauerstoff infolge regionaler Unterschiede des Verhältnisses Residualvolumen (RV) zu Totalkapazität (TK) in der Lunge ein von apikal nach basal gerichteter Stickstoffgradient entsteht. Da das Verhältnis RV/TK in oberen Lungenabschnitten im Vergleich zur Lungenbasis größer ist, wird der ortsständige Stickstoff - daher auch "resident method" genannt - in den apikalen Partien vom eingeatmeten Sauerstoff weniger verdünnt als basal, zumal auch das inspirierte Volumen - über eine Vitalkapazität gesehen - in den unteren Lungenbereichen größer ist. Der terminale Anstieg der Stickstoffkonzentration während des Expirationsmanövers zeigt daher ebenso ein "closure" basaler Luftwege an (Abb.4); die "Ausatmung" basaler Lungenabschnitte mit niedriger Stickstoffkonzentration nimmt in einem Maße ab, daß apikale Bereiche überwiegen und infolge ihrer hohen Stickstoffkonzentration den Kurvenverlauf bestimmen.

Zu unserer CV-Messung (Abb. 5) war der Inspirationschenkel des Atemventils mit einem Zweiwege-Hahn verbunden, über den dem Probanden Umgebungsluft und Sauerstoff, der sich in einem Douglassack befand, wechselweise zugeleitet werden konnte. Ein kurzer Schlauch verband den Expirationsschenkel des Atemventils mit einem PT-Meßkopf, auf dessen Ausgang eine Stenosenblende von 4 mm Durchmesser zur Beschränkung der Strömungsrate auf maximal 0,5 l aufgesteckt war. Neben der Volumenmessung über den Pneumotachographen erfolgte eine expiratorische Messung der Stickstoffkonzentration. Über eine an einem seitlichen Stutzen des Mundstücks eingeführte Teflonkapillare wurde dem

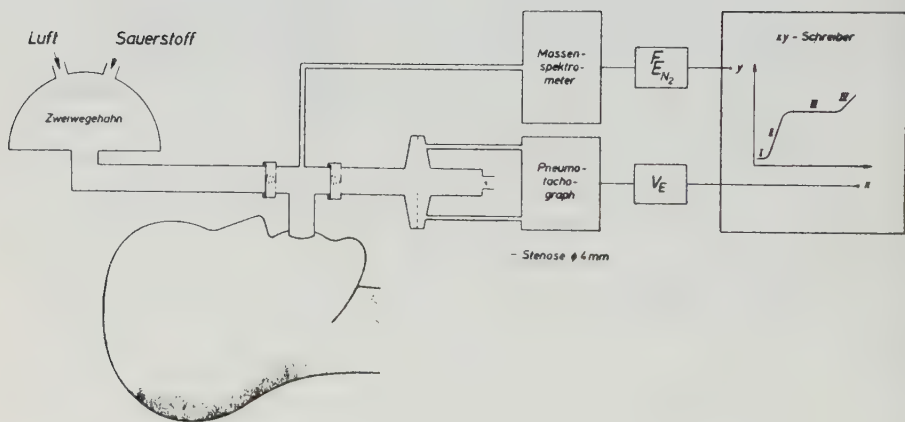


Abb. 5: Apparative Anordnung zur Durchführung des closing-volume-Manövers. Der Proband atmet über ein ventilgesteuertes Atemmundstück wechselweise Umgebungsluft und Sauerstoff ein. Ein kurzer Schlauch verbindet den Expirationsschenkel des Atemventils mit einem PT-Meßkopf, auf dessen Ausgang eine Stenosenblende von 4 mm Durchmesser zur Flowlimitierung aufgesteckt ist. Neben der Volumenmessung über den Pneumotachographen erfolgte die expiratorische Messung der Stickstoffkonzentration über eine an einen seitlichen Stutzen des Mundstücks eingeführte Teflonkapillare, mit der dem Massenspektrometer kontinuierlich ein geringes Volumen zur Stickstoffanalyse zugeführt wird. Beide Signale - Volumen und Stickstoffkonzentration - werden während des CV-Manövers expiratorisch auf einem xy-Schreiber (x-Achse = Volumen, y-Achse = N_2 -Konzentration) gegeneinander registriert.

beschriebenen Massenspektrometer kontinuierlich ein geringes Volumen zur Stickstoffanalyse zugeführt. Beide Signale - Volumen und Stickstoffkonzentration - wurden während des CV-Manövers expiratorisch ohne zeitliche Versetzung auf einem xy-Schreiber (x-Achse = Volumen, y-Achse = N_2 -Konzentration) gegeneinander registriert.

Die Eichung von Volumen und N_2 -Konzentration erfolgte vor Versuchsbeginn. Die Eichausschläge wurden so groß gewählt, daß in Relation zu dem erwarteten Kurvenverlauf der CV-Messung eine einwandfreie Auswertung möglich war. Die Volumeneichung erfolgte mit einer 1 Liter fassenden Eichpumpe, die auf das Atemventil aufgesetzt wurde. Der Schreiberausschlag wurde auf 3 cm/l einreguliert. Zur Eichung der Stickstoffkonzentration wurde die N_2 -Konzentration der Raumluft zu der in Beziehung gesetzt, die noch in dem mit Sauerstoff gefüllten Douglassack nachweisbar war. Der Ausschlag des Schreibers wurde für diese meist 75 Vol.% betragende N_2 -Konzentrationsdifferenz auf 35 cm eingestellt.

d) Untersuchungsdurchführung zur Messung des Verschlussvolumens

Die Messung wurde in sitzender Position durchgeführt, nachdem die Versuchsperson genaue Anweisungen über den Versuchsablauf erhalten hatte. Der Proband atmete mehrere Minuten vor und wurde dann aufgefordert, so tief wie möglich auszuatmen. Am Ende der Expiration stellte er selbst den Mehrwegehahn von Raumluft auf Sauerstoff um (Instruktion vgl. Anhang). Es erfolgte die Einatmung einer "Vitalkapazität Sauerstoff". Der Untersucher forderte den Probanden dann

auf, den Atem fünf Sekunden lang anzuhalten und anschließend langsam und gleichmäßig so weit wie möglich auszuatmen. Der Zweiwegehahn wurde von O_2 auf Raumluft zurückgestellt und eine Pause von mehreren Minuten eingelegt. Dieses Atemmanöver wurde vier- bis zehnmal durchgeführt, bis vier verwertbare Verschlussvolumenkurven aufgezeichnet waren. Der Kurvenverlauf entsprach dem, wie er auf Seite 15 und in Abb. 4 dargestellt ist.

3. Meßtag

=====

- e) Versuchsaufbau zur Messung der alveolären Ventilation und der Verteilungsinhomogenitäten der Ventilation

VORBEMERKUNG: Schmidt und Schnabel (1969) geben in ihrer Arbeit einen kurzen methodischen Überblick (49). Zugrunde liegt ein Lungenmodell mit zwei Kompartimenten, die unterschiedlich belüftet werden über einen gemeinsamen Totraum. Es werden Gemische dreier Atemgase verwendet, die hinsichtlich ihrer Diffusionseigenschaften zwischen Alveolen und Lungenkapillarblut voneinander abweichen. Durch einen plötzlichen Wechsel der inspiratorischen Konzentration dieser Gase wird zu verschiedener Zeit ein neuer Gleichgewichtszustand der endexpiratorischen und damit der alveolären Gaskonzentration erreicht. Die fortlaufende Registrierung der endexpiratorischen Konzentration von Argon als praktisch undiffusiblem Gas ergibt die Zeitkonstanten der alveolären Einmischung, die die Grundlage der rechnerischen Aufteilung der Lunge in zwei funktionelle Kompartimente bildet.

Die Absolutgröße der alveolären Ventilation erhält man durch Mitregistrierung des Atemzugvolumens.

Die Messung wurde am offenen spirometrischen System durchgeführt. Über die schon beschriebene Atemventil-Zweiwege-Einheit atmete der Proband wiederum wechselweise im inspiratorischen Sprung Raumluft und ein Argon-Luftgemisch (21 % O_2 , 13 % Ar, Rest N_2) ein, das sich in einem Douglassack befand. Der Ausgang des PT-Meßkopfes mündete in einen Sammelbeutel (System Fa. Jäger, Würzburg). Das Atemzeitvolumen wurde in Form des integrierten Pneumotachogramms als sog. Treppenkurve auf einem Düsenschreiber (Mingograf 81, Fa. Elema-Schönander, Stockholm) aufgezeichnet. Die fortlaufende in- und expiratorische Analyse der Argon- und Kohlensäurekonzentration der Atemluft erfolgte auch bei dieser Messung mit dem beschriebenen Massenspektrometer, dem das zu analysierende Luftvolumen über die an einem seitlichen Stutzen des Mundstückes eingeführte Teflonkapillare zugeführt wurde. Die mittleren expiratorischen CO_2 -Konzentrationen wurden ebenfalls massenspektrometrisch durch Umstecken der Kapillare in das Sammelgefäß aufgenommen. Die massenspektrometrischen Kohlensäure- und Argon-Signale wurden auf einem Kompensationslinienschreiber (Fa. Höffler, Ettlingen) registriert.

Die Eichung des Pneumotachographen zur Registrierung des Atemzeitvolumens erfolgte mit der schon beschriebenen Eichpumpe. Die Eichung des massenspektrometrischen Kohlensäuresignals erfolgte ebenso wie bei den alveolo-arteriellen Partialdruckdifferenzen. Eine Eichung der Argon-Konzentration war nicht notwendig, da bei der Auswertung nur relative Konzentrationsänderungen beachtet werden müssen.

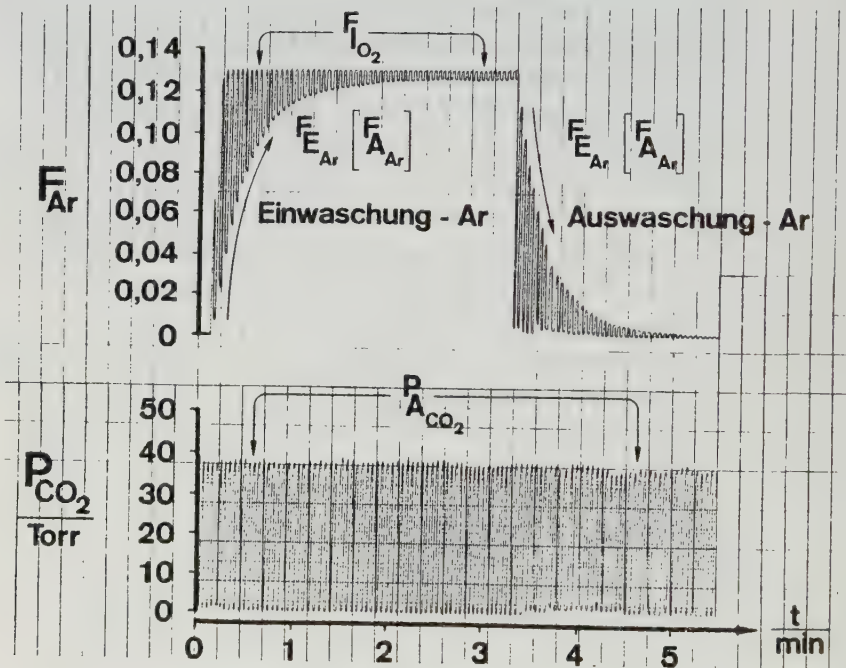


Abb. 6: Beispiel einer auf dem Höffler-Schreiber registrierten Argon-Einwasch- und Auswaschkurve eines Probanden. Simultan wurde jeweils die end-expiratorische CO_2 -Partialdruckkurve geschrieben (Einzelheiten siehe Text).

f) Untersuchungsdurchführung zur Messung der
alveolären Ventilation und ventilatorischen
Verteilungsanalyse

Die Untersuchung erfolgte an der sitzenden Person in körperliche Ruhe. Über ein Plastikmundstück wurde zunächst etwa 10 Minuten zur Adaption an die Meßapparatur Raumluft vorgeatmet. Nach Luftatmung wurde endexpiratorisch auf das Argon-Luftgemisch (21 % O_2 , 13 % Ar, Rest N_2) umgeschaltet. Die nachfolgenden Änderungen der endexpiratorischen Argon- und CO_2 -Konzentration wurden auf dem Höffler-Schreiber fortlaufend verfolgt (Abb. 6). Nach der Einstellung des stationären Zustandes erfolgte die Rückschaltung auf Luftatmung. Am Ende der Auswaschung wurde der mittlere expiratorische CO_2 -Partialdruck gemessen, während gleichzeitig auch das expiratorische Atemzeitvolumen registriert wurde. Durch Markierung der Meßzeitpunkte auf dem Höffler- und Mehrkanalschreiber (Mingograf 81) war eine genaue Zuordnung der drei Meßgrößen: Atemminutenvolumen, mittlerer expiratorischer CO_2 -Partialdruck und alveolärer CO_2 -Partialdruck zueinander möglich.

4) Meßwerte und berechnete Parameter

Nach der Untersuchungsdurchführung ließen sich folgende Meßwerte bestimmen, mit denen nach bekannten Formeln eine Reihe weiterer Funktionsparameter berechnet wurden.

Ein Exemplar des für jeden Probanden geführten Meßwertbogens I und II findet sich im Anhang.

Parameter im Verlauf des ersten Untersuchungstages:

VK	Vitalkapazität
FEV _{1,0}	Einsekundenkapazität (forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Ausatemungssekunde)
FEV _{1,0} /VK	FEV _{1,0} in Prozent der VK
R _t	Atemwegswiderstand (Resistance) über In- und Expiration gemittelter bronchialer Strömungswiderstand - Resistance totalis
IGV (FRC)	intrathorakales Gasvolumen (bei Untersuchungspersonen ohne trapped air-Bildung der funktionellen Residualkapazität (FRC) gleichzusetzen)
RV	Residualvolumen
TK	Totalkapazität

Die Auswertung der beiden Parameter IGV (FRC) und R_t erfolgte nach dem BODYtest Nomogramm (System Nolte). Aus dem Winkel α zwischen Grundlinie und Verschlußdruckkurve und dem Winkel β der Resistancekurve ließ sich unter Berücksichtigung von Körpergewicht und Luftdruck IGV (FRC) und R_t aus dem Nomogramm ablesen (45).

Weiterhin wurden auch Alter, Gewicht und Körpergröße des Probanden ermittelt.

P _{aO₂}	arterieller Sauerstoffpartialdruck
P _{aCO₂}	arterieller Kohlensäurepartialdruck
P _{AO₂}	alveolo-endexpiratorischer Sauerstoffpartialdruck
P _{ACO₂}	alveolo-endexpiratorischer Kohlensäurepartialdruck

AaD_{O_2}	alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
aAD_{CO_2}	arteriell-alveoläre Kohlensäurepartialdruckdifferenz
P_{ECO_2}	mittlerer expiratorischer Kohlendioxidpartialdruck

Die Berechnung der alveolo-arteriellen Atemgaspartialdruckdifferenzen erfolgte in mehreren Schritten. Mit Hilfe der jeweiligen Schreiberausschläge verwandter Eichgase wurden für die massenspektrometrischen Sauerstoff- und Kohlensäuresignale Eichkurven gezeichnet. Danach wurden aus der Originalkurve die den endexpiratorischen Sauerstoff- und Kohlensäurepartialdruckwerten entsprechenden Höhen ausgemessen und in den Eichgeraden P_{AO_2} und P_{ACO_2} in Torr abgelesen. Zusammen mit den gleichzeitig bestimmten arteriellen Blutgasen erfolgte die Differenzbildung der AaD_{O_2} sowie aAD_{CO_2} .

Parameter im Verlauf des zweiten Untersuchungstages:

CV	Verschlussvolumen (closing volume)
VK_{exp}	expiratorische Vitalkapazität (während des closing-volume-Manövers bestimmt)
CV/VK	CV in Prozent der Vitalkapazität
CC	Verschlusskapazität (closing capacity)
$\Delta N_2/1$	Stickstoffkonzentrationsanstieg des alveolar nitrogen slope (Phase III des Kurvenverlaufs) pro definiertem Volumen während der Expiration (N_2 %/l)

In der vorliegenden Arbeit wurden Messung und Auswertung der Verschlußvolumenkurve von derselben Person durchgeführt. Die Bestimmung eines closing volume erschien nur dann gerechtfertigt, wenn der Übergang zwischen Phase III nach IV graphisch exakt abzugrenzen war. Kurven, die diese Bedingung nicht erfüllten oder sogar ein sog. rising zeigten, wurden verworfen. Es wurde beachtet, daß die beim Atemmanöver der closing-volume-Messung gleichzeitig bestimmten Werte der expiratorischen Vitalkapazität nicht mehr als $\pm 10\%$ untereinander und von den spirometrisch im morgendlichen Routineprogramm bestimmten abweichen. Es wurden bei manchen Probanden bis zu 10 Einzelmessungen durchgeführt, um 4 auswertbare Kurven zu erhalten (Abb. 7).

Zunächst wurden die Eichausschläge für Volumen und N_2 -Konzentration in je ein Koordinatensystem übertragen (y-Achse in cm; x-Achse N_2 -Konzentration bzw. Liter). Mit Hilfe dieser Eichgeraden konnte man nun die vom xy-Schreiber registrierten Kurven quantitativ auswerten (vgl. Abb. 4). Unter Vernachlässigung des anfänglich expirierten Volumens, 30 % der jeweiligen Vitalkapazität entsprechend, wurde durch den alveolaren nitrogen slope eine den Verlauf mittelnde Gerade gelegt. Das erste deutliche Ansteigen der Kurve von dieser Geraden markiert den Beginn von Phase IV. Dieses Vorgehen entspricht dem von Buist und Ross (1973) angegebenen Verfahren (10). Die Phase IV projiziert auf die Abszisse bezeichnet das Verschlußvolumen (CV). Der alveolar nitrogen slope (Phase III) wurde quantifiziert durch die Beziehung $\Delta N_2 \text{ } \%/l. CV/VK, CC, CC/TK$ ließen sich zusammen mit den spirometrischen und bodyplethysmographischen Parametern bestimmen, wobei die abgeleitete Größe

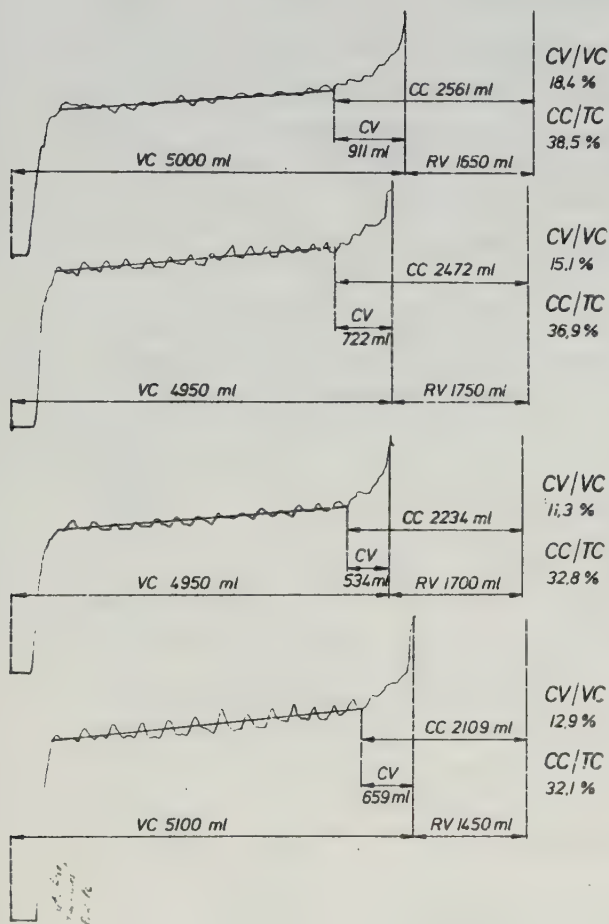


Abb. 7:

Wiederholte, während einer Untersuchung in kurzen Abständen aufgenommene Closing-Volume-Messungen bei einem 25jährigen Raucher. Entsprechend der bekannten großen intraindividuellen Variation der aus dem Kurvenverlauf bestimmten Parameter zeigt das Closing Volume (CV) eine breite Streuung. Trotz einer gut reproduzierbaren Vitalkapazität (VK) ergeben sich daher CV/VK-Werte von 11,3 - 18,4 %. Da in die Bestimmung der Closing Capacity (CC) das Residualvolumen (RV) eingeht, ergeben sich bei der relativ guten Reproduzierbarkeit der RV-Messung und dem ungleich höheren Absolutwert des Residualvolumens gegenüber dem Closing Volume nur geringere prozentuale Abweichungen der einzelnen CC-Werte zueinander. Aus diesem Grund erklärt sich auch die geringere Streuung von CC/TK (Closing Capacity/Totalkapazität). Die CV/VK-Werte des Probanden (25 J., Raucher, normale Spirometrie, normale R_T -Werte) sind als erhöht anzusehen (Normalwert für einen 25jährigen Probanden nach Buist und Ross - Mittelwert CV/VK = 10 %, 2 s-Bereich 5,25 - 14,4 %) (9).

Verschlußkapazität aus der Summe von Residualvolumen und Verschlußvolumen gebildet wird.

Parameter im Verlauf des dritten Untersuchungstages:

$\dot{V}_E$	Atemzeitvolumen
f	Atemfrequenz
$V_E (V_T)$	Atemzugvolumen (tidal volume)
$V_{D \text{ phys}}$	physiologischer Totraum
$\dot{V}_A$	alveoläre Ventilation
V_D/V_T	Totraumquotient

Atemzeitvolumen ($\dot{V}_E$), Atemfrequenz (f) und Atemzugvolumen (V_E) wurden aus der Treppenkurve des integrierten Pneumotachogramms bestimmt.

Der physiologische Totraum $V_{D \text{ phys}}$ wurde nach folgender Formel berechnet:

$$V_{D \text{ phys}} = \frac{P_{aCO_2} - P_{ECO_2}}{P_{aCO_2}} \times (V_E - 70) \quad [70 \text{ ml} = \text{apparativer Totraum}]$$

Aus dem physiologischen Totraum zusammen mit dem Atemzeitvolumen ließ sich die alveoläre Ventilation ermitteln:

$$\dot{V}_A = \dot{V}_E - (V_{D \text{ phys}} \times f)$$

Der Totraumquotient ergab sich aus $\frac{V_{D \text{ phys}}}{V_E (V_T)}$.

Im einzelnen wurden bei der Argon-Einwaschung folgende Parameter ermittelt:

$\tau_{Ar_{i1}}$	Zeitkonstante des 1. Kompartiments
$\tau_{Ar_{i2}}$	Zeitkonstante des 2. Kompartiments
$C_{Ar_{i1}}$	Achsenabschnitt des 1. Kompartiments auf der semilogarithmischen Kurve
$C_{Ar_{i2}}$	Achsenabschnitt des 2. Kompartiments auf der Ordinate der semilogarithmischen Kurve
$\dot{V}_{A_{i1}}$	alveoläre Ventilation des 1. Kompartiments
$\dot{V}_{A_{i2}}$	alveoläre Ventilation des 2. Kompartiments
$V_{A_{i1}}$	alveoläres Volumen des 1. Kompartiments
$V_{A_{i2}}$	alveoläres Volumen des 2. Kompartiments
$\frac{\dot{V}_{A_{tot}}}{V_{A_{tot}}}$	Verhältnis von gesamter alveolärer Ventilation zu gesamtem alveolärem Volumen
$\frac{V_{A_{i1}/2}}{V_{A_{tot}}}$	Verhältnis der Volumina des Einzelkompartiments zum Gesamtvolumen
$\frac{\dot{V}_{A_{i1}/2}}{\dot{V}_{A_i}}$	Verhältnis der alveolären Ventilation des Kompartiments zur idealen Ventilation
Wert: 1,	d.h. homogene Ventilationsverteilung
Wert: >1,	d.h. Hyperventilation des entsprechenden Kompartiments
Wert: < 1,	d.h. Hypoventilation des entsprechenden Kompartiments

Die Auswertung der Argon-Einwaschkurven zur Analyse der ventilatorischen Verteilungsinhomogenitäten erfolgte nach dem von Thews et al. (1968) beschriebenen Verfahren (64), das von Schmidt und Schnabel (1969) methodisch verbessert wurde (49). Zusammengefaßt kann der Vorgang folgendermaßen dargestellt werden:

Die Übergangsfunktionen der endexpiratorischen Atemgaswerte, bezogen auf die Sprungdifferenz, werden in ein einfach logarithmisches System (y-Achse alveoläre Konzentration des Atemgases in Prozent der Sprungdifferenz, x-Achse Zeit in Sekunden) für Argon übertragen. Die Kurve enthält die Zeitkonstanten des alveolären Einmischvorganges. Sie wird in zwei Teilgeraden zerlegt, die addiert den Verlauf der Originalgeraden wiedergeben. Sie bilden die Grundlage der rechnerischen Aufteilung in zwei funktionelle Kompartimente, die unterschiedlich belüftet werden. Der Teilgerade mit der kleineren Steigung wird gewöhnlich das 1. Kompartiment zugeordnet, der Teilgerade mit der größeren Steigung das 2. Kompartiment.

5) Gruppenbildungen, statistische Auswertungen

In Vorversuchen wurde die inter- und intraindividuelle Streuung der einzelnen Meßwerte und Parameter geprüft. Mit Hilfe der einfachen Datenbeschreibung wurden Mittelwert, Standardabweichung, sog. Schiefe und Konfidenzbereiche, berechnet. Die Bestimmung des Versuchsfehlers und der Streuung erfolgte durch einfache Varianzanalyse.

Bei den folgenden Untersuchungen wurden die Raucher nochmals in zwei Untergruppen aufgeteilt:

Gruppe IIa: Summe der gerauchten Zigaretten
 < 45.000 ,

Gruppe IIb: Summe der gerauchten Zigaretten
 > 45.000 .

In der Gruppe der Nichtraucher (Gruppe I) wurde wegen sog. risings der closing volume-Kurven ein Proband in statistischen Berechnungen, die diesen Parameter betrafen, nicht berücksichtigt.

Bei der Argon-Einmischung wiesen insgesamt 23 Probanden eine 1-Kompartimentlung auf, die Ausdruck einer idealen Ventilation ist. 29 Probanden zeigten eine 2-Kompartimentlung mit verschiedenen großen Kompartimenten, die auch unterschiedlich stark belüftet waren. Um vergleichbare Mittelwerte der beiden untersuchten Kollektive R/NR zu erhalten, wurden die 1-Kompartimentlungen in zwei gleichgroße Kompartimente aufgeteilt, die auch gleichmäßig belüftet sind. Damit war die Zuordnung in die betreffende Restgruppe mit einer 2-kompartimentierten Lunge möglich.

Die Einzelwerte der Probanden wurden in Form von Mittelwertbildung, Standardabweichung, Bestimmung der sog. Schiefe und der Konfidenzbereiche statistisch bearbeitet. Die Berechnungen erfolgten für das Gesamtkollektiv, für die beiden Hauptgruppen I und II und für die beiden Untergruppen IIa und IIb. Eine Beurteilung, inwieweit für die einzelnen Meßwerte zwischen den Gruppen Raucher/Nichtraucher bzw. Raucher ≥ 45.000 / Raucher ≤ 45.000 statistisch zu sichernde Unterschiede bestehen, erfolgte mit dem Student-t-Test für unabhängige Stichproben. Um die Trennschärfe der

beiden Hauptgruppen zu erhöhen, wurde eine Diskriminanzanalyse gerechnet.

Die statistische Beratung erfolgte durch Frau D. Müller (Institut für medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz).

6) Methodische Voruntersuchungen

In Voruntersuchungen wurde die Reproduzierbarkeit mit Hilfe der intra- und interindividuellen Variabilität der eingesetzten Meßmethoden geprüft.

Die Messungen wurden an sechs männlichen Nichtraucher etwa gleichen Alters durchgeführt, um die Faktoren Alter, Rauchgewohnheiten, Geschlecht hinsichtlich ihres Einflusses auf die Meßwerte auszuschalten. Ebenso waren die anthropometrischen Daten: Gewicht, Größe vergleichbar.

Bei den closing volume-Manövern wurden fünf Messungen pro Proband im Abstand von fünf Minuten durchgeführt; die übrigen Messungen erfolgten am folgenden Tage siebenmal.

Aufgeführte Variationskoeffizienten sowie deren Durchschnittswerte (Tab. 1) sind aus Mittelwerten und den dazugehörigen Standardabweichungen berechnet, die aus den Einzelwerten jedes Probanden gebildet wurden. Gesamtmittelwert, Streuung intra- und interindividuell (Tab. 2) wurden mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse ermittelt.

Tab. 1: Maxima und Minima sowie Durchschnittswerte der intraindividuellen Streuung bei sechs Personen (Variationskoeffizienten)

1.	VK	0,6 - 1,6 %	1,1 %
2.	FEV _{1,0}	1,1 - 4,8 %	2,9 %
3.	FEV _{1,0} /VK	1,9 - 6,0 %	3,3 %
4.	R _t	13,6 - 35,6 %	26,9 %
5.	IGV (FRC)	2,0 - 11,5 %	5,1 %
6.	RV	6,4 - 15,3 %	12,0 %
7.	TK	1,3 - 15,1 %	3,3 %
8.	CV	14,5 - 32,2 %	21,1 %
9.	VK _{exp}	1,2 - 3,4 %	2,3 %
10.	CV/VK	13,2 - 33,4 %	20,6 %
11.	CC	6,1 - 15,3 %	9,3 %
12.	CC/TK	4,9 - 9,5 %	6,9 %
13.	$\Delta N_2/1$	9,0 - 23,7 %	18,2 %

Tab. 2: Mittelwert und Absolutwerte der intraindividuellen und interindividuellen Streuung der in die Variabilitätsprüfung einbezogenen Parameter

Nr.		Mittelwert $\bar{x}$	intraindividuelle Streuung	interindividuelle Streuung
1	VK [ml]	4737	± 63	± 2203
2	FEV _{1,0} [ml]	4238	± 142	± 2571
3	FEV _{1,0} /VK [%]	88,8	$\pm 3,1$	$\pm 15,6$
4	R _t $\left[\frac{\text{cmH}_2\text{O}}{1/\text{s}} \right]$	0,91	$\pm 0,25$	$\pm 1,7$
5	IGV (FRC) [ml]	4067	± 227	± 4348
6	RV [ml]	1727	± 240	± 1513
7	TK [ml]	6458	± 257	± 3416
8	CV [ml]	432	± 109	± 265
9	VK _{exp} [ml]	5027	± 124	± 2869
10	CV/VK [%]	8,6	$\pm 1,9$	$\pm 3,6$
11	CC [ml]	2148	± 209	± 1287
12	CC/TK [%]	33,0	$\pm 2,3$	$\pm 9,3$
13	$\Delta N_2/1$ [%/l]	0,83	$\pm 0,16$	$\pm 0,8$

Aus den in Tab. 1 dargestellten Werten ist ersichtlich, daß die intraindividuelle Streuung der einzelnen von uns eingesetzten Meßwerte sehr unterschiedlich ist. Die geringste intraindividuelle Streuung und damit die beste Reproduzierbarkeit zeigen die spirometrischen Parameter (VK, $FEV_{1,0}$, $FEV_{1,0}/VK$, TK) mit Ausnahme des Residualvolumens.

Die bodyplethysmographischen Parameter haben eine geringere Reproduzierbarkeit als die spirometrischen; hiervon kann das intrathorakale Gasvolumen (IGV) weit- aus zuverlässiger bestimmt werden als die Resistance totalis (R_t).

Allgemein ist die intraindividuelle Streuung der aus dem CV-Manöver bestimmten Parameter gegenüber der der spirometrischen Meßwerte ungleich höher, jedoch sind die Variationskoeffizienten der aus dem CV-Manöver bestimmten mit denen aus den bodyplethysmographischen Messungen vergleichbar. Die größte Reproduzierbarkeit bei dieser Messung zeigen die Closing Capacity (CC) und CC in Prozent der Totalkapazität (CC/TK); die geringste das Verschlusvolumen (CV), CV in Prozent der Vitalkapazität (CV/VK) und der alveolar nitrogen slope ($\Delta N_2/l$), der auch insgesamt gesehen zusammen mit dem Residualvolumen (RV) und der Resistance totalis (R_t) die schlechteste Reproduzierbarkeit aller in der Tab. 1 aufgeführten Parameter hat.

Stellt man die Variabilität innerhalb der Person bei kurz aufeinanderfolgenden Messungen der Variabilität zwischen den Personen gegenüber (Tab. 2), so ist bei allen Parametern die Streuung interindividuell weit- aus größer als die Streuung intraindividuell. Dies ist auch dann der Fall, wenn hinsichtlich der Aus-

wahl strenge Kriterien angelegt wurden, um ein möglichst homogenes Kollektiv zu erhalten.

Die spirometrischen Parameter der vorliegenden Nicht-raucher-Gruppe zeigen alle einen geringen Meßfehler innerhalb der Person bis auf das obengenannte Residualvolumen (RV). Die Streuung zwischen den Personen beträgt etwa die Hälfte vom Gesamtmittelwert bei VK, $FEV_{1,0}$, TK, 20 % bei $FEV_{1,0}/VK$ und nahezu 90 % beim RV.

Die bodyplethysmographischen Meßwerte haben die größte interindividuelle Streuung, während die intraindividuelle etwa die Größenordnung der beim CV-Manöver bestimmten Parameter annimmt.

Die aus der closing volume-Messung gewonnenen Meßwerte streuen interindividuell bei Verschlußvolumen (CV), CV in Prozent der Vitalkapazität (CV/VK) und Closing Capacity (CC) um die 50 %-Marke bezogen auf den Gesamtmittelwert, während der alveolar nitrogen slope ($\Delta N_2/l$) und die CC in Prozent der Totalkapazität (CC/TK) weit darüber bzw. unterhalb der obengenannten 50 % liegen.

In der Literatur haben einige Autoren den Absolutwert des mittleren Meßfehlers innerhalb der Person, was der intraindividuellen Streuung gleichzusetzen ist, angegeben (4,17,66); andere haben einen durchschnittlichen intraindividuellen Variationskoeffizienten berechnet (38,4,13).

Eine vergleichende Darstellung der intraindividuellen Meßfehler beim CV-Manöver zeigt (Tab. 3), daß die vorliegende Arbeit nicht von den Literaturdaten abweicht.

Tab. 3: Mittlerer intraindividueller Meßfehler von
CV/VK, CC/TK, VK und TK verschiedener
Autoren

Autoren	Literat.	CV/VK [%]	CC/TK [%]	VK [ml]	TK [ml]
Becklake et al. (1975)	(4)	1,9	1,6	130	160
Ducic et al. (1975)	(17)	1,5	1,5	90	220
Travis et al. (1973)	(66)	1,9			
Vorlieg. Arbeit (1976)	-	1,9	2,3	63	257

III. Ergebnisse

1) Ergebnisse der Fragenbogenaktion

Nach den Angaben, die die Probanden in dem Fragebogen des MRC von 1966 machten, waren aus der Gruppe der 26 Raucher 10 Probanden als symptomatisch und 16 als nicht symptomatisch einzustufen. Nach dem MRC-ECCS Fragebogen von 1973 mußten 6 Probanden an einer chronisch nicht spezifischen Lungenerkrankung (CNSLD positiv) leiden, 20 Probanden (CNSLD negativ) waren unauffällig.

In der Nichtraucher-Kontrollgruppe waren alle Personen nicht symptomatisch bzw. CNSLD negativ.

Im Mittel rauchten die Probanden der Gruppe II (Raucher) $20,3 \pm 5,2$ Zigaretten pro Tag. Die gerauchten Jahre abzüglich der Pausen beliefen sich in der Gruppe II im Schnitt auf $6,9 \pm 2,0$. Die insgesamt gerauchten Zigaretten von 52778 $\pm$ 23858 hatten gemäß den Angaben auf der Packung einen durchschnittlichen Nikotingehalt von 0,7 mg und einen Kondensatgehalt (Teer) von 14 mg. Der tägliche Zigarettenkonsum von 20 im vorliegenden Kollektiv entspricht bezogen auf ein Jahr dem im englischen Schrifttum gebräuchlichen Terminus pack year.

2) Spirometrische und bodyplethysmographische
Untersuchungen; Meßwerte des closing
volume-Manövers

In Tabellen (4 und 6) sind Mittelwerte und Standardabweichungen der spirometrischen und bodyplethysmographischen Meßdaten sowie der Parameter des closing volume-Manövers beider Untersuchungsgruppen (Nicht-raucher = Gruppe I, Raucher = Gruppe II) einander gegenübergestellt. Aufgeführte Mittelwerte und deren Standardabweichungen wurden aus Zahlenwerten berechnet, die aus dem Mittel der Einzelwerte jedes Probanden bestimmt werden. Dieses Vorgehen bietet sich an, da dadurch nach Becklake et al. (1975) die Trennschärfe der Meßwerte im Gruppenvergleich erhöht wird, besonders für diejenigen Parameter, die einen höheren Variationskoeffizienten haben (CV, CV/VK, CC, CC/TK) (4).

Gleichzeitig sind die zum statistischen Vergleich erforderlichen Parameter angegeben, die im Rahmen des t-Tests für unverbundene Stichproben statistisch signifikant oder statistisch auffällig zwischen den beiden Untersuchungsgruppen Raucher/Nichtraucher trennen.

Zur vergleichenden Betrachtung der Meßwerte sind weiterhin Tabellen (5 und 7) aufgeführt, die die bisher bekannten Referenzwerte enthalten.

Tab. 4: Anthropometrische Daten sowie spirometrische und bodyplethysmographische Meßwerte der untersuchten Kollektive (Nichtraucher, Raucher)

	Nichtraucher (n = 26)		Raucher (n = 26)	
	$\bar{x}$	s_{x-}	$\bar{x}$	s_{x-}
Alter [Jahre]	22,7	2,1	23,5	2,0
Gewicht [kg]	70,8	8,6	74,0	9,1
Größe [cm]	1,79	7,1	1,82	6,1
VK [l]	5,291	0,660	5,527	0,616
FEV _{1,0} [l]	4,516	0,609	4,606	0,612
FEV _{1,0} /VK [%]	85,2	7,1	83,4	7,9
R _t $\left[\frac{\text{cmH}_2\text{O}}{\text{l/sec}} \right]$	1,25	0,64	1,04	0,79
IGV (FRC) [l]	3,668	1,538	4,037	0,786
RV [l]	1,692	0,548	1,963	0,536
TK [l]	6,984	1,011	7,481	0,927

Tab. 5: Referenzwerte zu spirometrischen und
bodyplethysmographischen Meßwerten

Smidt, U. et al. (1977) (56)	VK	(Mindest-Sollwert)	4,960	[1]
	FEV _{1,0}	(Mindest-Sollwert)	3,860	[1]
	FEV _{1,0} /VK	(Mindest-Sollwert)	69,7	[%]
	RV	(Höchst-Sollwert)	2,100	[1]
Amrein et al. (1969) (2)	R _t	(Normalbereich)	1,8 _± 1,2	$\left[\frac{\text{cmH}_2\text{O}}{\text{l/sec}} \right]$
Ulmer et al. (1970) (68)	IGV (FRC)	(Normalbereich)	3,229 _± 0,646	[1]

Tab. 6: Meßwerte des closing-volume-Manövers der
untersuchten Kollektive (Nichtraucher,
Raucher)

		Nichtraucher (n = 25)		Raucher (n = 26)	
		$\bar{x}$	s_{x-}	$\bar{x}$	s_{x-}
CV	[l]	0,423	0,125	0,687	0,135
VK _{exp}	[l]	5,356	0,792	5,512	0,689
CV/VK	[%]	8,0	2,7	12,4	2,5
CC	[l]	2,100	0,570	2,651	0,606
CC/TK	[%]	29,5	5,5	35,0	5,2
$\Delta N_2/1$	[%/l]	0,61	0,24	0,66	0,18

Tab. 7: Referenzwerte zu aus dem closing volume-Manöver berechneten Parameter. Angegeben sind jeweils Regressionsgleichungen (x = Alter) und die dem Altersquerschnitt unseres Kollektivs entsprechenden Mittelwerte (teilweise mit dem 2 SD-Bereich)

	CV/VK [%]		CC/TK [%]	$\Delta N_2/l$ [%/l]	
	Nichtraucher	Raucher	Nichtraucher	Nichtraucher	Raucher
McCarthy et al. (1973) (39)	1,9+0,36x $\pm$ 3,1 10,1 $\pm$ 6,2	10,5 $\pm$ 8,0			
Buist und Ross (1973) (9)	0,56+0,357x $\pm$ 4,15 8,7 $\pm$ 8,15		14,878+0,49x $\pm$ 4,09 26,1 $\pm$ 8,2		
Buist und Ross (1973) (10)				0,71+0,01x $\pm$ 0,43 0,94 $\pm$ 0,86	1,0 $\pm$ 0,8
Benson, M.K. (1976) (6)	0,434x - 1,31 8,54			>2 pathologisch	>2 patholog.

Bei vergleichbaren anthropometrischen Daten (Alter, Gewicht, Größe) lassen Vitalkapazität, 1-Sekundenkapazität und 1-Sekundenkapazität in Prozent der Vitalkapazität (Tab. 4) deskriptiv einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht erkennen, was sich auch im t-Test bestätigen läßt. Bei Bezug auf Normwerte der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl (EGKS) (Tab. 5) liegen alle oben genannten Werte Raucher/Nichtraucher deutlich oberhalb des angegebenen Mindest-Sollwertes.

Obwohl Resistance totalis, intrathorakales Gasvolumen, Residualvolumen und Totalkapazität (Tab. 4) bei Betrachtung der Mittelwerte in der Rauchergruppe gegenüber den Nichtrauchern höher bestimmt werden, ist der jeweilige Unterschied der Wertepaare im t-Test für unverbundene Stichproben nicht aussagekräftig. Bezogen auf die Referenzwerte (Tab. 5) liegt das Residualvolumen sowohl bei Nichtrauchern (Gruppe I) als auch bei Rauchern (Gruppe II) unterhalb der Höchst-Sollwertgrenze. Auch die Resistance totalis liegt bei beiden Gruppen im Normbereich beim Vergleich mit den Literaturwerten. Lediglich das intrathorakale Gasvolumen der Raucher wird bei Bezug auf die Normwerte erhöht - außerhalb des 2 σ -Bereiches - gefunden.

Die aus dem closing volume-Manöver bestimmten Funktionswerte (Tab. 6) Closing Volume (CV), Closing Volume in Prozent der Vitalkapazität (CV/VK), Closing Capacity (CC) allein und in Relation zur Totalkapazität (CC/TK) sind bis auf den alveolar nitrogen slope bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern im Mittel erhöht (Abb. 8). Alle genannten Parameter bis auf den slope erlauben im t-Test eine

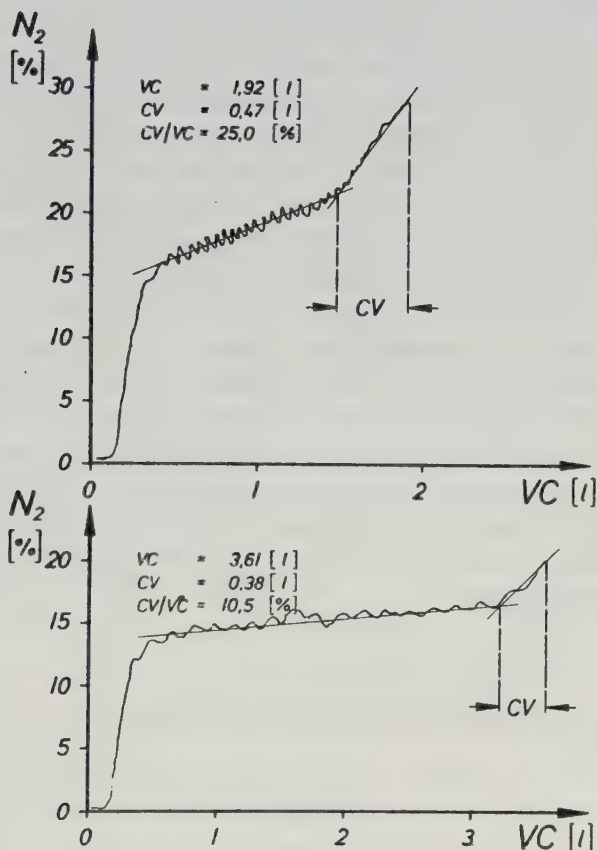


Abb. 8: closing-volume-Messung (Stickstoffmethode). Der Kurvenverlauf einer gleichaltrigen Normalperson (untere Kurve) ist dem eines starken Rauchers gegenübergestellt. Das Closing Volume (CV) des Rauchers (30 Jahre, 25 Zigaretten täglich) ist im Verhältnis zur expiratorischen Vitalkapazität CV/VK pathologisch erhöht. Infolge einer pathologischen Ventilationsverteilung ist die Steigung des "alveolar slope" bei dem Raucher wesentlich steiler (breite Streuung unterschiedlich ventilierter Alveolarbereiche).

statistisch signifikante Trennung zwischen beiden Gruppen.

Stellt man die aus den Regressionen der Literatur (Tab. 7) - es wurden die von McCarthy, Buist/Ross und Benson angegebenen Gleichungen benutzt - im gleichen Altersbereich berechneten Werte den unseren gegenüber, so liegen alle Einzelwerte von CV/VK unserer Untersuchung - auch die der Raucher - in dem 2σ -Bereich genannter Regressionen für Nichtraucher. Keiner der von uns untersuchten Probanden wies einen nitrogen slope auf, der den üblicherweise als Grenzwert bezeichneten Wert von 2 % überschritt. Allein die von uns bei Rauchern bestimmten Werte der auf die Totalkapazität bezogenen closing capacity lagen in der Mehrzahl außerhalb des von Buist und Ross bezeichneten 2σ -Bereiches des altersentsprechenden Mittelwertes bei Nichtrauchern.

3) Ventilatorische Parameter, Toträume

In der Tab. 8 sind Mittelwerte und Standardabweichungen der ventilatorischen Parameter - Atemzeitvolumen ($\dot{V}_E$), Atemzugvolumen (V_E), Atemfrequenz (f), alveoläre Ventilation ($\dot{V}_A$) - sowie der physiologische Totraum (V_D) als auch der Totraumquotient (V_D/V_T) beider Untersuchungsgruppen (Raucher/Nichtraucher) vergleichend gegenübergestellt. Im Gegensatz zu den bisher dargestellten Parametern gingen in die Mittelwertberechnung jeweils nur Einzelwerte jedes Probanden ein.

Tab. 8: Ventilatorische Parameter der untersuchten Kollektive (Nichtraucher, Raucher)

		Gruppe I Nichtraucher (n = 26)		Gruppe II Raucher (n = 26)	
		$\bar{x}$	$s_{x\pm}$	$\bar{x}$	$s_{x\pm}$
$\dot{V}_E$	[l/min]	11,04	2,83	10,09	2,72
f	[1/min]	11,2	3,6	11,2	4,0
V_E	[l]	1,07	0,43	1,03	0,52
$V_{Dphys.}$	[l]	0,33	0,14	0,28	0,10
$\dot{V}_A$	[l]	6,83	1,91	6,35	2,21
V_D/V_T	[%]	30,8	9,6	27,3	5,5

Zur statistischen Sicherung des deskriptiv gefundenen Resultats beim Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen wurde wieder der Student-t-Test gerechnet.

Zur weiteren Analyse und Bewertung der Meßergebnisse beider Gruppen (Tab. 8) wurden wie bei Abschnitt 2 Normwerte aus der Literatur herangezogen. Außer beim physiologischen Totraum (V_D) finden sich deskriptiv zwischen den beiden Untersuchungsgruppen (Tab. 8) keine Unterschiede der einzelnen Parameter, so daß die Besprechung der Daten für Raucher und Nichtraucher gemeinsam erfolgen kann.

Bei den zur Beschreibung der Ventilationseinstellung üblicherweise angegebenen Parametern Atemzeitvolumen ($\dot{V}_E$), Atemfrequenz (f), und Atemzugvolumen (V_E) fällt auf, daß das Atemzeitvolumen im Vergleich zu in Ruhe bei jugendlichen Probanden gemessenen Werten erhöht ist. Die Ventilationssteigerung beruht bei der Zuordnung zu Atemfrequenz bzw. Atemzugvolumen auf einer Erhöhung des letztgenannten.

Deskriptiv erscheint der physiologische Totraum (Tab. 8) der Nichtraucher größer als derjenige der Raucher. Beide Gruppen weichen von dem als Normwert angegebenen Totraum von 150 - 170 ml in Ruhe (47,34) wesentlich ab. Der physiologische Totraum ist trotzdem nicht als pathologisch vergrößert anzusehen, da der Totraumquotient (V_D/V_T) im Vergleich zur Literatur - es wurden die Regressionsgleichungen von Raine/Bishop und Møller/Ørskov herangezogen (Tab. 9) - bei beiden Untersuchungsgruppen nicht erhöht ist. In Bezug zu der als Norm im Schrifttum angegebenen al-

Tab. 9: Referenzwerte des Totraumquotienten

Raine u. Bishop (1963) (47)	V_D/V_T [%]	= 0,1 Alter+20,6±6,2 = 22,9 % ± 6,4 %
Mellemgaard, K. (1966/67) (42)	V_D/V_T [%]	= 0,17Alter+24,6±7,5 = 28,5 % ± 7,5 %

veolären Ventilation von 4 l/min, in Ruhe weist der in Tab. 8 aufgeführte Wert der alveolären Ventilation auf eine hyperventilatorische Ventilationseinstellung hin (51).

Vergleicht man sowohl die ventilatorischen Parameter als auch die Toträume (Tab. 8) der Raucher und Nichtraucher anhand des t-Tests miteinander, so ist kein Parameter - der physiologische Totraum eingeschlossen - statistisch signifikant bzw. auffällig zwischen beiden Gruppen verschieden.

4) Endexpiratorisch-alveoläre Atemgaspartialdrucke, arterielle Blutgase, alveolo-arterielle Atemgaspartialdruckdifferenzen

Die Wertung der aufgeführten Meßdaten (Tab. 10) beider Untersuchungsgruppen (Raucher/Nichtraucher) entspricht hinsichtlich Gruppenvergleich, statistischer Trennung und Bezugnahme auf Literaturdaten (Tab. 11) dem in Abschnitt 3 dargestellten Aufbau.

Vergleicht man die Daten des mittleren arteriellen und alveolären Sauerstoffpartialdrucks sowie der alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz beider Untersuchungsgruppen (Tab. 10), fällt auf, daß alle Parameter deskriptiv zwischen Rauchern und Nichtrauchern verschieden sind. Da trotz höherer mittlerer endexpiratorisch-alveolärer Sauerstoffpartialdruckwerte (P_{AO_2}) die Raucher niedrigere arterielle Sauerstoffpartialdruckwerte (P_{aO_2}) aufweisen, ist die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaD_{O_2}) der Raucher so vergrößert gegenüber den Nichtrauchern, daß sich der Unter-

Tab. 10: Parameter des pulmonalen Gaswechsels
der untersuchten Kollektive (Nicht-
raucher, Raucher)

	Gruppe I Nichtraucher (n = 26)		Gruppe II Raucher (n = 26)	
	$\bar{x}$	s_{x^+}	$\bar{x}$	s_{x^+}
P_{aO_2} [Torr]	84,6	5,0	81,5	6,6
P_{aCO_2} [Torr]	40,9	3,2	40,7	2,7
P_{AO_2} [Torr]	103,8	6,7	106,3	6,3
PA_{CO_2} [Torr]	37,8	4,8	36,7	4,1
AaD_{O_2} [Torr]	19,5	6,0	24,8	8,6
aAD_{CO_2} [Torr]	3,0	2,2	4,0	3,3
P_{ECO_2} [Torr]	23,7	2,5	23,5	3,4

Tab. 11: Referenzwerte der endexpiratorisch-alveolären und arteriellen Atemgaspartialdrucke sowie der alveolo-arteriellen Atemgaspartialdruckdifferenzen. Angegeben sind die jeweils berechneten Regressionsgleichungen (x = Alter) und/oder die dem Alter unse-
rer Kollektive entsprechenden Mittelwerte und Standardabweichungen (u.G., o.G. =
unterer bzw. oberer Grenzwert)

Autoren	P_{aO_2} [Torr]	P_{AO_2} [Torr]	$AaDO_2$ [Torr]	P_{aCO_2} [Torr]	P_{ACO_2} [Torr]	$aADCO_2$ [Torr]
Hertle, F.H. (1969) (23)	$y = -0,39x + 105,5$ $96,5 \pm 8,5$	$102,7 \pm 8$	$y = 0,52x - 4,85 \pm 1,7$ $7,1 \pm 1,7$			$y = 0,19x - 7,1$
Schulz, V. (1976) (52)	$94 \pm 6,1$	108 ± 5	$15,0 \pm 4,7$	$40,0 \pm 1,2$	$38 \pm 1,3$	$2,0 \pm 0,8$
Smidt, U. et al. (1977) (56)	$y = 109,4 - 0,26x$ $-0,98$ Broca-14,4 $81,9$ u.G.		$y = 8,8 \pm 0,002 \cdot x^2$ $25,0$ o.G.	$36 - 44$		$4,0$ o.G.
Mellemsgaard, K. (1966/67) (42)	$y = 104,2 - 0,2x$ $97,8 \pm 6,6$	$106,0 \pm 6,4$	$2,5 \pm 0,21x$ $8,3 \pm 6,2$	$37,9 \pm 3,6$		

schied auch statistisch auffällig sichern läßt. Bei den beiden übrigen Werten (P_{AO_2} , P_{aO_2}) ist eine statistische Trennung im t-Test nicht möglich.

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck liegt für beide Untersuchungsgruppen an der unteren Grenze des 2σ -Bereiches des nach den Regressionsgleichungen von Smidt, Møllegaard, Hertle und nach den Angaben von Schulz bestimmten Referenzwertes dieser Altersgruppe.

Der alveoläre O_2 -Partialdruck der Raucher sowie der Nichtraucher liegt innerhalb obengenannter Grenzen altersentsprechender Normwerte bei allen Autoren (23, 52, 56, 42). Läßt man die Referenzwerte von Hertle (23) außer Acht, so liegen die alveolo-arteriellen Druckgradienten für Sauerstoff beider Gruppen (I und II) innerhalb der 95iger Perzentile, der nach den Angaben der Literatur (Tab. 11) anhand von Regressionen ermittelten Werte.

Der arterielle Kohlensäurepartialdruck (P_{aCO_2}) wird bei Rauchern und Nichtrauchern mit 41 Torr im normoventilatorischen Bereich gemessen. Der end-expiratorisch-alveoläre CO_2 -Partialdruck (P_{ACO_2}) wird im Vergleich zu den Nichtrauchern um 1 Torr höher gemessen. Allen drei Parametern ist gemeinsam, daß eine statistische Trennung im Student-t-Test nicht möglich ist, ein Verhalten, das sich wie z.B. bei der aAD_{CO_2} durch die große Standardabweichung der Mittelwerte der einzelnen Parameter erklären läßt.

Der arterio-alveoläre Kohlensäuredruckgradient ist bei Rauchern gegenüber einem altersentsprechenden Normwert von 2 - 3 Torr (52) auf 4 Torr im Mittel erhöht, während dieser Parameter im Vergleich dazu bei den Nichtrauchern mit 3 Torr den pathologischen Bereich nicht erreicht.

5) Parameter der ventilatorischen Verteilungs-
analyse (nach Thews)

Die Auswertung der Argon-Auswaschkurve nach der von Thews angegebenen Methode (65) ließ in der Gruppe der Nichtraucher bei 12 Probanden eine ventilatorische Inhomogenität in Form einer 2-Kompartimentlung nachweisen; in der Gruppe der Raucher fand sich diese Konstellation bei 17 Untersuchten. Ein monoexponentieller Verlauf der Argon-Auswaschung entsprechend einer 1-Kompartimentlung war in der Gruppe der Nichtraucher bei 14, in der Gruppe der Raucher bei 9 Probanden festzustellen.

Um die aus der ventilatorischen Verteilungsanalyse berechneten Parameter nach statistischer Methodik zwischen Raucher und Nichtraucher vergleichen zu können, wurden sämtliche 1-Kompartimentlungen in zwei gleichgroße Kompartimente aufgeteilt, für die auch eine gleichmäßige Ventilation angenommen wurde.

Allgemein sind bei beiden Gruppen die Alveolarvolumina der Gesamtlunge schon deskriptiv identisch. Ebenso zeigen $V_{A_{11}}$ und $V_{A_{12}}$ selbst und bezogen auf das gesamte Alveolarvolumen keine Unterschiede.

Das größere Kompartiment 2 ist bei beiden Gruppen hyperventiliert während das kleinere Kompartiment 1 hypoventiliert ist. Die alveoläre Ventilation von Kompartiment $\dot{V}_{A12}$ entsprechen sich in beiden Gruppen. Die alveoläre Ventilation des Kompartiments $\dot{V}_{A11}$ ist bei Nichtrauchern im Vergleich zu der des Raucherkollektivs - deskriptiv betrachtet - höher, so daß daher eine gleichmäßigere Ventilationsverteilung - ohne Berücksichtigung der Kompartimentgröße - bei den Nichtrauchern vorliegt. Dieses Ergebnis korrespondiert mit der Feststellung, daß bei den Nichtrauchern eine 1-Kompartimentlunge in größerer Zahl gefunden wurde als bei der Gruppe der Raucher. Ebenso kann zu diesem Schluß die Quotientenbildung $\dot{V}_{A12}/\dot{V}_{A11}$ herangezogen werden. Da der Wert 1 dieses Ausdrucks einer sog. "idealen Ventilation" eines Kompartiments gleichgesetzt werden kann, ist beim Vergleich dieser Quotientenbildung für Kompartiment 1 und 2 zwischen beiden Gruppen zu konstatieren, daß die ventilatorische Inhomogenität der Nichtraucher-Gruppe geringer ausgeprägt ist.

Allerdings ließ sich diese deskriptive Feststellung wie für alle Parameter der ventilatorischen Verteilungsanalyse im t-Test nicht sichern.

Vergleicht man unsere Ergebnisse (Tab. 12) mit den Literaturdaten (50, 52) in Tab. 13, findet man bei allen Probanden 2-Kompartimentlungen, während wir 14 1-Kompartimentlungen bei den Nichtrauchern und 9 bei den Rauchern gefunden haben. Bei den Lungengesunden ist das kleinere Kompartiment hypoventiliert und das größere hyperventiliert, was mit unseren Ergebnissen bei Nichtrauchern und Rauchern korrespon-

Tab. 12: Parameter der ventilatorischen Verteilungs-
analyse nach Thews bei den untersuchten
Kollektiven (Nichtraucher, Raucher)

	Gruppe I Nichtraucher (n = 26)		Gruppe II Raucher (n = 26)	
	$\bar{x}$	s_{x^+}	$\bar{x}$	s_{x^+}
$\dot{V}_{A_1} = C_{Ar_1} \cdot \dot{V}_{A_{tot}}$ [l/min]	2,86	1,13	2,38	1,44
$\dot{V}_{A_2} = C_{Ar_2} \cdot \dot{V}_{A_{tot}}$ [l/min]	4,01	1,32	3,93	1,19
$V_{A_1} = \tau_{Ar_1} \cdot \dot{V}_{A_1}$ [l]	1,95	0,64	1,86	0,80
$V_{A_2} = \tau_{Ar_2} \cdot \dot{V}_{A_2}$ [l]	2,05	0,79	2,05	0,71
$V_{A_1} / V_{A_{tot}}$ —	0,48	0,03	0,47	0,04
$V_{A_2} / V_{A_{tot}}$ —	0,52	0,08	0,53	0,04
$\dot{V}_{A_1} / \dot{V}_A$ —	0,847	0,187	0,750	0,205
$\dot{V}_{A_2} / \dot{V}_A$ —	1,133	0,164	1,197	0,170

Tab. 13: Referenzwerte der ventilatorischen Verteilungsanalyse nach Thews.
 Angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung

	Schmidt, W. et al. (50) (1972)	Schulz, V. (1976) (52)
	21 Lungen- gesunde $\bar{x}$ $s_{x\pm}$ $\bar{x}$ $s_{x\pm}$	21 Lungen- gesunde $\bar{x}$ $s_{x\pm}$ $\bar{x}$ $s_{x\pm}$
$\dot{V}_{A_1} = C_{Ar_1} \cdot \dot{V}_{A_{tot}}$ [l/min]	1,23 0,70 1,77 0,63	1,40 0,83 1,80 0,64
$\dot{V}_{A_2} = C_{Ar_2} \cdot \dot{V}_{A_{tot}}$ [l/min]	4,35 1,33 3,50 1,15	4,10 1,23 4,10 1,35
$V_{A_1} = \tau_{Ar_1} \cdot \dot{V}_{A_1}$ [l]	0,79 0,31 1,63 0,38	0,88 0,35 1,37 0,49
$V_{A_2} = \tau_{Ar_2} \cdot \dot{V}_{A_2}$ [l]	1,34 0,43 1,11 0,37	1,28 0,43 1,00 0,49
$V_{A_1} / V_{A_{tot}}$ —	0,38 0,13 0,60 0,09	0,41 0,15 0,58 0,14
$V_{A_2} / V_{A_{tot}}$ —	0,62 0,13 0,40 0,09	0,59 0,15 0,42 0,14

diert. Bei Schockpatienten (52) sowie bei Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung (50) ist jedoch das größere Kompartiment hypoventiliert, das kleinere Kompartiment hyperventiliert. Obwohl beim Literaturvergleich eine Unterschiedlichkeit der Ergebnisse festzustellen ist, die sowohl auf die differente Meßposition als auch auf Hyperventilation zurückzuführen ist, können starke Ventilationsinhomogenitäten bei den von uns untersuchten Probanden nicht angenommen werden.

6) Aufgliederung der Rauchergruppe

Die Rauchergruppe (II) wurde noch einmal unterteilt: Einer Gruppe (IIa), deren Konsum weniger als 45.000 Zigaretten betrug, wurde eine Gruppe (IIb) gegenübergestellt, die mehr als 45.000 geraucht hatte (Tab. 14).

Vergleicht man die Mittelwerte beider Untergruppen, so sind deskriptiv Unterschiede nicht auffällig.

Diese Aussage ließ sich statistisch im t-Test sichern.

Tab. 14: Pulmonale Funktionswerte der Rauchergruppe, getrennt nach dem Zigarettenkonsum: >45000 und <45000 gerauchte Zigaretten. Angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung

Parameter		Raucher <45000 Zigaretten. (n = 13)		Raucher >45000 Zigaretten. (n = 13)	
		$\bar{x}$	$s_{x\pm}$	$\bar{x}$	$s_{x\pm}$
1. VK	[l]	5,616	0,628	5,438	0,614
2. FEV _{1,0}	[l]	4,636	0,491	4,576	0,734
3. FEV _{1,0} /VK	[%]	82,9	7,2	83,9	8,8
4. R _t	$\left[\frac{\text{cmH}_2\text{O}}{\text{l/sec}} \right]$	1,13	0,42	0,96	0,29
5. IGV(FRC)	[l]	3,889	0,700	4,168	0,856
6. RV	[l]	1,872	0,409	2,053	0,642
7. TK	[l]	7,491	0,940	7,471	0,952
8. CV	[l]	0,668	0,127	0,706	0,146
9. VK _{exp}	[l]	5,458	0,637	5,565	0,760
10. CV/VK	[%]	12,31	2,66	12,51	2,45
11. CC	[l]	2,542	0,465	2,760	0,723
12. CC/TK	[%]	33,67	3,55	36,35	0,38
13. $\Delta N_2/1$	[%/l]	0,63	0,15	0,68	0,22

Fortsetzung Tab. 14

Parameter	Raucher < 45000 Zigaretten. (n = 13)		Raucher > 45000 Zigaretten. (n = 13)	
	$\bar{x}$	$s_{x\pm}$	$\bar{x}$	$s_{x\pm}$
14. $\dot{V}_E$ [l/min]	9,726	2,574	10,467	3,081
15. f [1/min]	11,9	4,5	10,5	3,5
16. V_E [l]	0,921	0,403	1,138	0,619
17. $V_{Dphys.}$ [l]	0,238	0,08	0,329	0,167
18. $\dot{V}_A$ [l/min]	6,210	1,954	6,500	2,515
19. P_{aO_2} [Torr]	83,1	5,3	80,0	7,6
20. P_{aCO_2} [Torr]	41,0	2,0	40,4	3,3
21. P_{AO_2} [Torr]	108,6	4,6	104,0	7,2
22. P_{ACO_2} [Torr]	37,7	3,4	35,7	4,7
23. $AaDO_2$ [Torr]	25,5	5,3	24,2	1,1
24. aAD_{CO_2} [Torr]	3,4	3,0	4,7	3,5
25. P_{ECO_2} [Torr]	24,3	3,4	22,6	3,4
26. Gewicht [kg]	74,5	8,6	73,4	9,9
27. Größe [m]	1,83	0,07	1,81	0,056
41. Alter [Jahre]	22,5	1,6	24,5	2,0
42. Zig./Tag	16,9	2,3	23,6	2,0
43. Zig.-Jahre	5,5	1,3	8,2	1,7
44. Summe der Zig.	33688	7360	71869	18499

Tab. 15: Korrelationskoeffizientenmatrix zwischen pulmonalen Funktionsparametern
des Gesamtkollektivs (Nichtraucher und Raucher)
Wahrscheinlichkeitsbereiche: $x = p < 0,05$, $xx = p < 0,01$

- 61 -

	VK [l]	FEV _{1,0} /VK [%]	RV [l]	CV [l]	CV/VK [%]	CC [l]	CC/TK [%]	$\Delta N_2/l$ [%/l]
1. VK	[l]							
2. FEV _{1,0} /VK	[%]							
6. RV	[l]	0,3940xx	-0,3015x					
8. CV	[l]	0,3180x	0,3438x					
10. CV/VK	[%]			0,9286xx				
11. CC	[l]	0,4434xx	0,9569xx	0,5916xx	0,4674xx			
12. CC/TK	[%]		0,8337xx	0,5944xx	0,6185xx	0,8997xx		
13. $\Delta N_2/l$	[%/l]		0,3180x			0,2885x	0,4457xx	
14. $\dot{V}_E$	[l/min]							
17. $\dot{V}_{Dphys.}$	[l]							
18. $\dot{V}_A$	[l/min]							
19. P_{aO_2}	[Torr]		0,4142xx	-0,2960x				
20. P_{aCO_2}	[Torr]							
21. P_{AO_2}	[Torr]							
22. P_{ACO_2}	[Torr]							
23. $AaDO_2$	[Torr]		-0,3153xx	0,3720xx	0,3341x			
24. $aADCO_2$	[Torr]				0,2824x		0,2988x	
26. Gewicht	[kg]	0,2979x						
27. Größe	[m]	0,7041xx	0,5926xx			0,4438xx		
41. Alter	[Jahre]							0,3797

	$\dot{V}_E$ [l/min]	$V_{Dphys.}$ [l]	$\dot{V}_A$ [l/min]	P_{aO_2} [Torr]	P_{aCO_2} [Torr]	P_{AO_2} [Torr]	P_{ACO_2} [Torr]	AaD_{O_2} [Torr]	aAD_{CO_2} [Torr]
1. VK	[l]								
2. $FEV_{1,0}/VK$ [%]									
6. RV	[l]								
8. CV	[l]								
10. CV/VK [%]									
11. CC	[l]								
12. CC/TK	[%]								
13. $\Delta N_2/l$ [%/l]									
14. $\dot{V}_F$ [l/min]									
17. $V_{Dphys.}$ [l]	0,8205xx								
18. $\dot{V}_A$ [l/min]	0,7350xx	0,4994xx							
19. P_{aO_2} [Torr]	0,3033x								
20. P_{aCO_2} [Torr]	-0,3169x	-0,4563xx		-0,3365x					
21. P_{AO_2} [Torr]		-0,3007x			-0,2573x				
22. P_{ACO_2} [Torr]	-0,3362x	-0,5250xx	-0,3185xx		-0,7041xx	-0,5609xx			
23. AaD_{O_2} [Torr]				-0,5341xx		0,6180xx	-0,3545xx		
24. aAD_{CO_2} [Torr]		0,3139x				0,4863xx	-0,6949xx	0,4980xx	
26. Gewicht [kg]									
27. Größe [m]									0,3020x
31. Alter [Jahre]									

7) Weitere Aufschlüsselung der Ergebnisse

a) Ergebnisse der Korrelationsberechnungen

Um die Interdependenz der spirometrischen Meßwerte, der Parameter des closing volume-Manövers, der ventilatorischen Parameter und der Meßwerte des pulmonalen Gaswechsels zu prüfen, wurde eine Korrelationsmatrix gerechnet (Tab. 15).

Aus den Beziehungen der Parameter des CV-Manövers zu den genannten anderen Größen lassen sich eine Reihe physiologischer und pathologischer Aspekte ableiten. Das Verschlusßvolumen (CV) ist auffällig positiv zum Residualvolumen (RV) korreliert (Abb. 9); Closing Capacity (CC) und CC in Prozent der Totalkapazität (CC/TK) sind beide auffällig negativ mit der 1-Sekundenkapazität in Prozent der Vitalkapazität ($FEV_{1,0}/VK$) verbunden. Zwischen dem alveolar nitrogen slope ($\Delta N_2/l$) und RV (Abb. 10) sowie CC bestehen statistisch auffällig positive Beziehungen; zur CC/TK ist die Korrelation statistisch positiv signifikant.

Das CV ist mit dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (P_{aO_2}) statistisch auffällig negativ korreliert (Abb. 11), während die Beziehung zur alveoloarteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaD_{O_2}) statistisch signifikant positiv ist (Abb. 12). Closing Volume in Prozent der Vitalkapazität (CV/VK) zeigt statistisch auffällig positive Beziehungen zu den Atemgaspartialdruckdifferenzen von Sauerstoff (AaD_{O_2}) bzw. Kohlensäure (aAD_{CO_2}). Mit letzterem Parameter ist auch CC/TK (Abb. 13) statistisch auffällig posi-

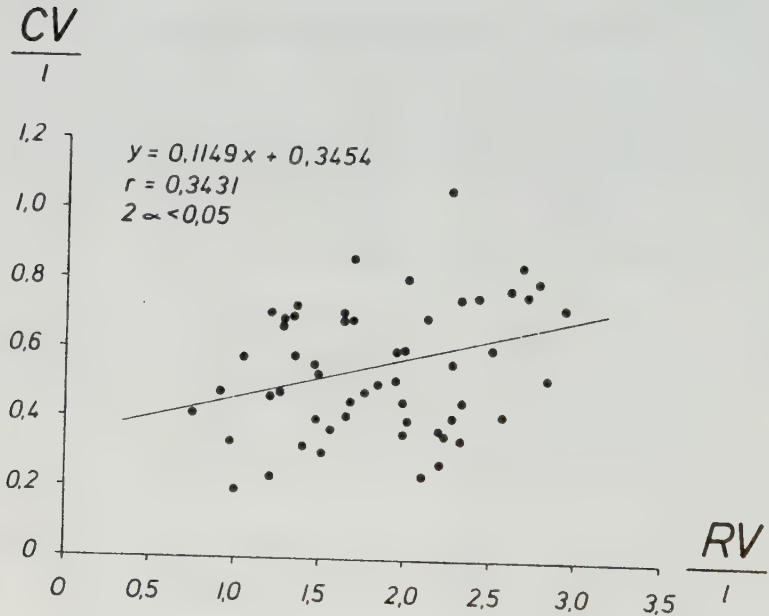


Abb. 9: Lineare Beziehung zwischen Verschlussvolumen CV (y-Achse) und Residualvolumen RV (x-Achse) bei den untersuchten Probanden. Raucher und Nicht-raucher wurden als ein Kollektiv betrachtet. Die statistisch auffällig positive Korrelation der beiden Parameter zeigt, je geringer die elastische Retraktionskraft der Lunge ist, erkennbar an der Zunahme des CV, desto größer ist auch das Residualvolumen, das als dem CV gleichgerichteter Parameter durch erhöhte trapped-air-Bildung bzw. auf einen emphysematösen Umbau der Lunge oder auf die Kombination beider Ursachen zurückzuführen ist.

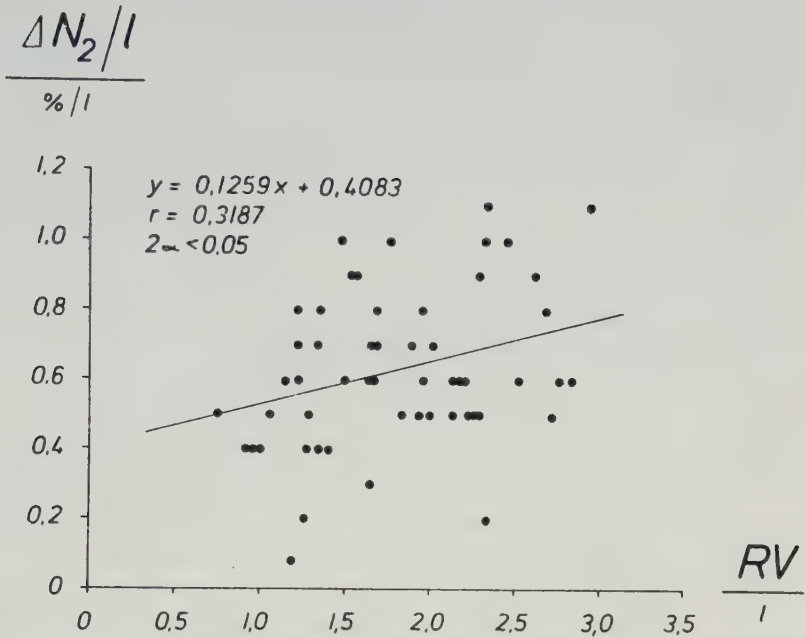


Abb. 10: Abhängigkeit zwischen alveolärer Stickstoffzunahme pro Liter während Phase III $\Delta N_2/l$ (Ordinate) und Residualvolumen RV (Abszisse) bei den untersuchten 52 Probanden. Die statistisch auffällig positive Korrelation dieser Parameter läßt den Schluß zu, je größer die ventilatorische Inhomogenität als deren Ausdruck $\Delta N_2/l$ zu werten ist, desto größer wird das Residualvolumen.

P_{aO_2}

Torr

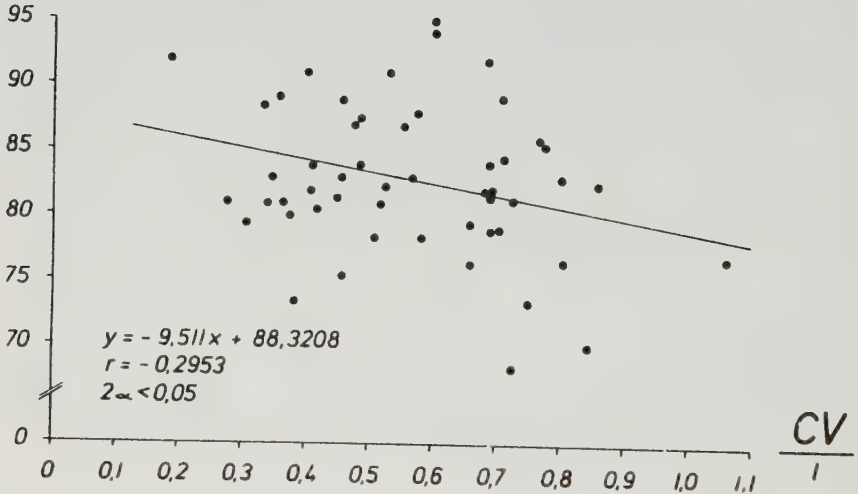


Abb. 11: Beziehung zwischen arteriellem Sauerstoffpartialdruck P_{aO_2} (y-Achse) und Verschlußvolumen CV (x-Achse) bei den untersuchten Rauchern und Nichtrauchern. Die statistisch auffällig negative Korrelation der beiden Parameter zeigt, daß die Zunahme des Verschlußvolumens zur Abnahme der arteriellen Sauerstoffsättigung des Blutes, d. h. zu einem schlechteren Ventilations-Perfusionsverhältnis führt.

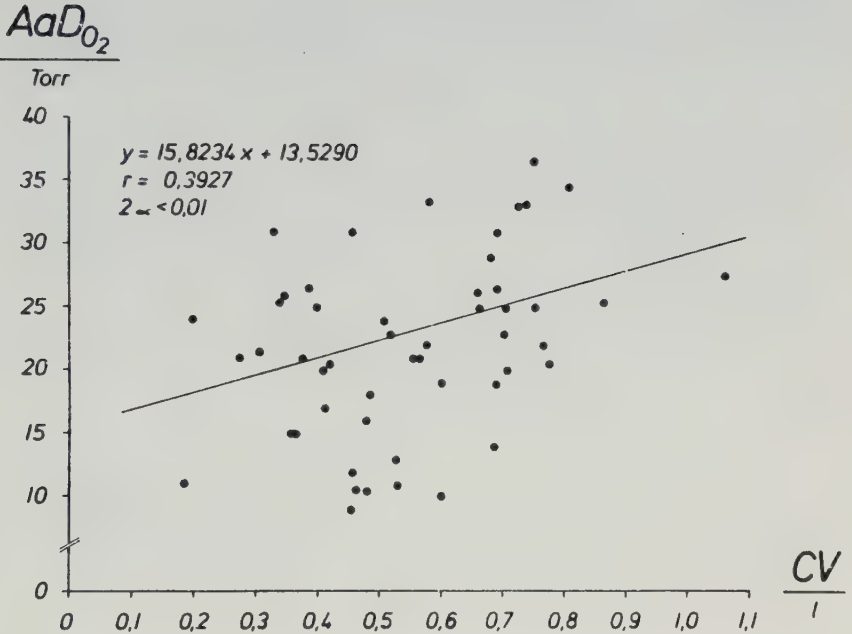


Abb. 12: Beziehung zwischen alveolo-arterieller Sauerstoffpartialdruckdifferenz AaD_{O_2} (Ordinate) und closing volume CV (Abszisse) bei O_2 den untersuchten Rauchern und Nichtrauchern, die in diesem Zusammenhang als ein Kollektiv betrachtet wurden. Die signifikant positive Korrelation dieser Parameter zeigt, daß dem Meßwert des closing volume eine physiologische Relevanz zukommt. Je größer das closing volume gemessen wird, desto insuffizienter ist der pulmonale Gasaustausch, erkennbar an der Zunahme der AaD_{O_2} (Einzelheiten siehe Text).

aAD_{CO_2}

Torr

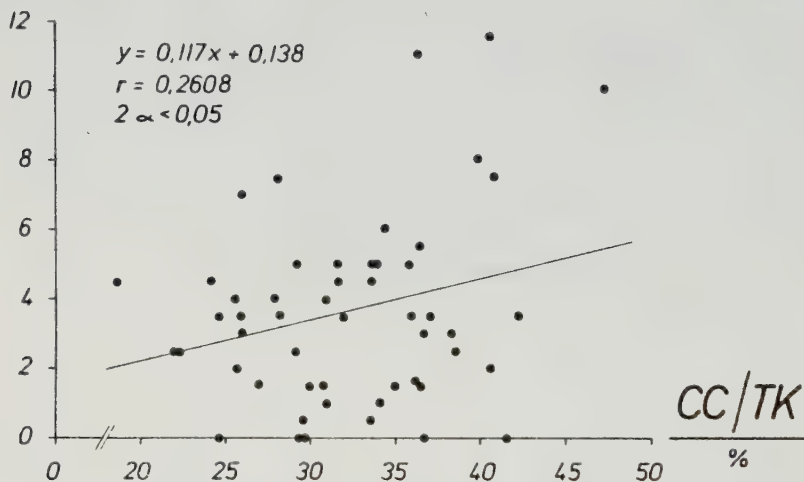


Abb. 13: Beziehung zwischen arterio-alveolärer Kohlen-
säurepartialdruckdifferenz aAD_{CO_2} (y-Achse)
und Verschlusskapazität in
Prozent der Totalkapazität CC/TK (x-Achse) bei
den untersuchten Rauchern und Nichtrauchern,
die zusammen betrachtet wurden. Je schlechter
der Gasaustausch für Kohlensäure, ersichtlich
aus der Zunahme der aAD_{CO_2} , desto größer die
Ventilationsstörung, CO_2 erkennbar am Grös-
serwerden der CC/TK.

tiv verbunden. Die relative 1-Sekundenkapazität ($FEV_{1,0}/VK$) zeigt als einziger spirometrischer Parameter statistisch signifikante Beziehungen zu Meßwertpaaren des pulmonalen Gaswechsels; $FEV_{1,0}/VK$ ist zum P_{aO_2} positiv bzw. negativ zur AaD_{O_2} korreliert.

Im Vergleich zu der von uns aufgeführten Korrelationskoeffizientenmatrix sind die von der Arbeitsgruppe G. von Nieding et al. (70) berechneten Korrelationskoeffizienten, die sich aus den gleichen Meßwertpaaren ergeben, in Tab.16 aufgelistet. Es zeigt sich eine weitgehende Übereinstimmung zwischen den Korrelationen beider Untersuchungsgruppen.

Die negative Korrelation des CV zum P_{aO_2} und der AaD_{O_2} zum P_{aO_2} findet sich in beiden Tabellen. Auch die Koeffizienten aus dem linearen Zusammenhang zwischen P_{aO_2}/P_{aCO_2} und P_{AO_2}/P_{ACO_2} stimmen überein, um die wichtigsten Parameter aufzuführen.

Neben der Auswertung des Gesamtkollektivs wurden auch die Korrelationskoeffizienten zwischen den einzelnen Meßwerten innerhalb der beiden Untergruppen Raucher/Nichtraucher ermittelt (Tab. 17).

Allgemein ist die Interdependenz der einzelnen Parameter für das Gesamtkollektiv wesentlich aussagekräftiger. Bedingt durch die große interindividuelle Streuung und die relativ geringe Probandenzahl beider Untergruppen ist deren Korrelationsgrad der einzelnen Parameter geringer. Auffällig ist, daß die Zahl statistisch signifikanter bzw. auffälliger Korrelationen in der Gruppe Raucher größer ist als im Kollektiv Nichtraucher.

Tab. 16: Korrelationskoeffizienten aus v. Nieding, G. et al. zur Prüfung des linearen Zusammenhangs zwischen einzelnen pulmonalen Funktionsparametern (übernommen nach dem Original [70]).
r = Korrelationskoeffizient, n = Anzahl untersuchter Probanden, n.s. = nicht signifikant

	r	n	
VK/PB	0.023	94	n.s.
AST/abs./PB	-0.001	94	n.s.
AST rel./PB	-0.074	94	n.s.
CV/PB ₃	-0.009	85	n.s.
R _t /PB	-0.127	96	n.s.
TGV/PB	0.044	96	n.s.
PaO ₂ /PB	-0.209	96	5 %
AaDO ₂ /PB	0.172	96	n.s.
PaO ₂ /PaCO ₂	-0.109	96	2,5%
PAO ₂ /PaCO ₂	-0.208	96	5 %
PAO ₂ /PACO ₂	-0.410	96	0,1%
PAO ₂ /PaO ₂	0.280	96	1 %
PaCO ₂ /pHa	-0.350	96	1 %
PaO ₂ /AaDO ₂	-0.415	96	0,1%
PaO ₂ /AST abs.	-0.076	94	n.s.
PaO ₂ /R _t	-0.037	96	n.s.
AaDO ₂ /R _t	0.056	96	n.s.
R _t /TCV	-0.057	96	n.s.
R _t /CV	0.033	96	n.s.
AST abs./R _t	0.020	96	n.s.
AST rel./VK	0.552	96	0,1%
VK/AST abs.	0.704	96	0,1%
CV/AST abs.	0.026	96	n.s.
CV/PaO ₂	-0.264	85	5 %

Tab. 17: Korrelationskoeffizientenmatrix zwischen pulmonalen Funktionswerten, getrennt für die untersuchten Gruppen Raucher und Nichtraucher
 Wahrscheinlichkeitsbereiche: $x = p < 0,05$, $xx = p < 0,01$

		Raucher (n = 26)				Nichtraucher (n = 26)			
		8. CV	10. CV/VK	11. CC	12. CC/TK	13. $\Delta N_2/l$	8. CV	10. CV/VK	11. CC
1. VK	[l]					-0,4364x			0,4443x
2. FEV _{1,0}	[l]					-0,6320xx			
3. FEV _{1,0} /VK	[%]								
6. RV	[l]	0,4301x		-0,4685x	-0,3944x				
8. CV	[l]			0,9795xx	0,8677xx				
10. CV/VK	[%]		0,8408xx	0,6031xx	0,5232xx			0,9474xx	0,8115xx
12. CC/TK	[%]	0,8408xx		0,4435x	0,5924xx		0,9034xx		
13. $\Delta N_2/l$	[%/l]	0,5232xx	0,5924xx	0,8838xx		0,5982xx	0,9034xx		
16. $\dot{V}_E$	[l/min]				0,5982xx				0,8693xx
17. $\dot{V}_{Dphys}$	[l]								-0,3921x
18. $\dot{V}_A$	[l/min]			0,5376xx	0,5605xx		-0,4683x	-0,4116x	-0,3929x
19. P_{AO_2}	[Torr]								
20. P_{aCO_2}	[Torr]								
21. P_{AO_2}	[Torr]			0,3891x					-0,4299x
23. $A_{aD_{O_2}}$	[Torr]								
24. $a_{aD_{CO_2}}$	[Torr]			0,4549x	0,4461x				
26. Gewicht	[kg]					-0,4886x	-0,4766x	-0,6278xx	0,5492xx
27. Größe	[m]			0,4421x					
41. Alter	[Jahre]								

Bei den Rauchern ist das Closing Volume (CV) wiederum statistisch auffällig positiv mit dem Residualvolumen (RV) verbunden. Statistisch signifikant positive Beziehungen ergeben sich zwischen Closing Capacity (CC) bzw. Closing Capacity in Prozent der Totalkapazität (CC/TK) und dem RV sowie dem physiologischen Totraum (V_{Dphys}). Zur relativen 1-Sekundenkapazität ($FEV_{1,0}/VK$) sind die beiden obengenannten Parameter CC bzw. CC/TK statistisch auffällig negativ korreliert. Der alveolar nitrogen slope ($\Delta N_2/l$) ist statistisch signifikant negativ mit der 1-Sekundenkapazität ($FEV_{1,0}$) und auffällig negativ mit der VK verbunden. Eine signifikant positive Beziehung ergibt sich zwischen alveolar nitrogen slope und CC/TK.

Die statistisch gesicherten Beziehungen zu Parametern des pulmonalen Gaswechsels im Vergleich zum Gesamtkollektiv sind geringer. Es ergibt sich lediglich eine statistisch auffällige Beziehung der arterio-alveolären Kohlensäurepartialdruckdifferenz (aAD_{CO_2}) zu CC bzw. CC/TK.

Bei den Nichtraucherern ist eine statistisch signifikante Beziehung zwischen Residualvolumen (RV) und CC bzw. CC/TK erwähnenswert.

Zum Abschluß wurden Korrelationen zwischen Parametern der ventilatorischen Verteilungsanalyse und Parametern des pulmonalen Gaswechsels, des CV-Manövers, des Resistancewertes und der 1-Sekundenkapazität gerechnet. Die Meßwerte Verschlußvolumen (CV), Verschlußvolumen in Prozent der Vitalkapazität (CV/VK), Closing Capacity (CC), Closing Capacity in Prozent der Totalkapazität (CC/TK), Resistance

totalis (R_t), 1 Sekundenkapazität ($FEV_{1,0}$), alveolar nitrogen slope ($\Delta N_2/l$), arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_{aO_2}), alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaD_{O_2}) und arterio-alveoläre Kohlendioxidpartialdruckdifferenz (aAD_{CO_2}) wurden mit folgenden Parametern der ventilatorischen Verteilungsanalyse in Beziehung gesetzt: alveoläre Ventilation des 1. Kompartiments ($\dot{V}_{Ai_1}$), Verhältnis von alveolärer Ventilation des 1. Kompartiments zu der des zweiten ($\dot{V}_{Ai_1} / \dot{V}_{Ai_2}$), Verhältnis der alveolären Ventilation des 1. bzw. 2. Kompartiments zur idealen Ventilation ($\dot{V}_{Ai_1} / \dot{V}_{Ai}$), ($\dot{V}_{Ai_2} / \dot{V}_{Ai}$). Die errechneten Koeffizienten ließen keine signifikanten Beziehungen erkennen.

b) Ergebnisse des t-Tests für unverbundene Stichproben

Zur Prüfung, inwieweit funktionsdiagnostisch zwischen den beiden Gruppen: Raucher und Nichtraucher mit statistischer Methode eine Trennung möglich ist, wurde der t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Die Ergebnisse dieses Tests wurden bei der vorangehenden Darstellung der Ergebnisse schon aufgeführt.

Die diskriminierenden Parameter werden nun im Zusammenhang noch einmal aufgelistet. Gleichzeitig werden weitere Parameter wie Residualvolumen (RV), Totkapazität (TK) und arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_{aO_2}) dargestellt, die zwar noch keine statistische Aussage erlauben, aber bei längerer Raucheranamnese eine statistische Trennung ermöglichen werden (Tab. 18, Abb. 14a und 14b).

Tab. 18: Ergebnisse des t-Tests
 n.s. = statistisch nicht signifikant
 xx(s.) = statistisch signifikant
 x = statistisch auffällig
 k.wt. = kritischer Wert

	k. wt. Irrtumswahrscheinlichkeit					
6. RV	1,81 p	<0,10	10%	--	n. s.	
7. TK	1,85 p	<0,10	10%	--	n. s.	
8. CV	7,63 p	<0,01	1%	xx	s.	
10. CV/VK	6,21 p	<0,01	1%	xx	s.	
11. CC	3,38 p	<0,01	1%	xx	s.	
12. CC/TK	3,67 p	<0,01	1%	xx	s.	
19. P_{aO_2}	1,91 p	<0,10	10%	--	n. s.	
23. AaD_{O_2}	2,58 p	<0,05	5%	x	auf- fällig	

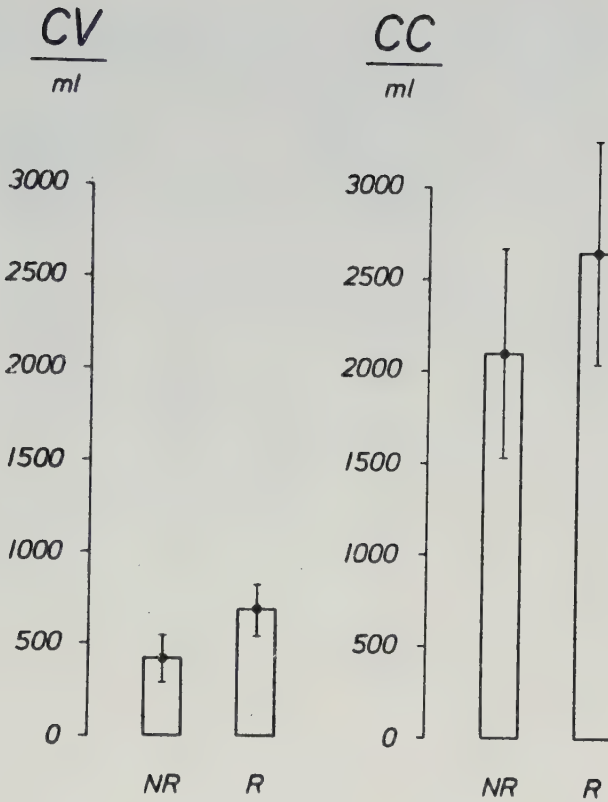


Abb. 14a: Vergleichende Gegenüberstellung derjenigen Parameter, die im t-Test statistisch signifikant zwischen den beiden Kollektiven trennen: Verschlußvolumen (CV) und Verschlußkapazität (CC). Dargestellt sind die jeweiligen Mittelwerte und deren Standardabweichung. NR = Nichtraucher, R = Raucher

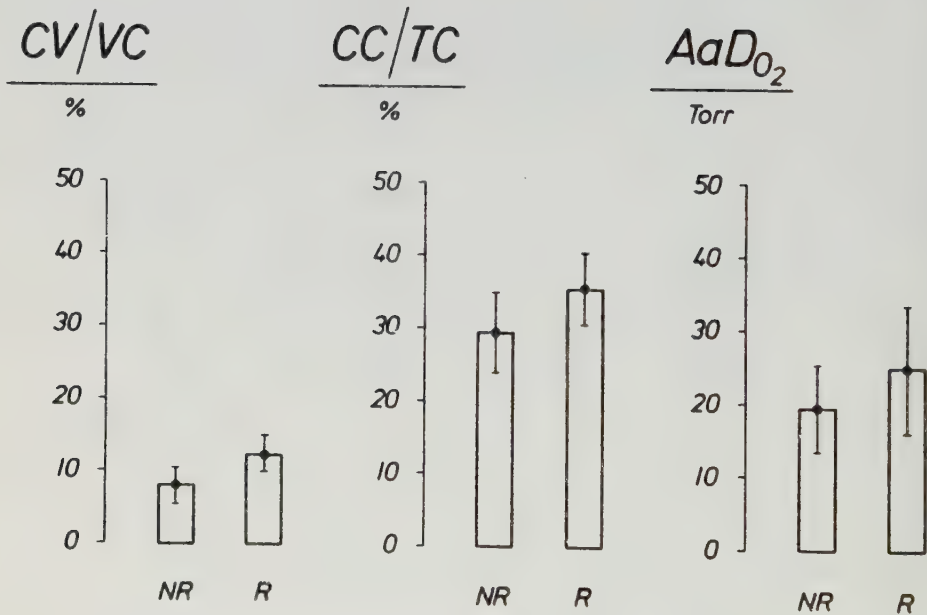


Abb. 14b: Vergleichende Gegenüberstellung von Mittelwert und Standardabweichung der übrigen Parameter, die sich im t-Test zwischen Rauchern und Nichtrauchern unterscheiden. Verschlusvolumen in Prozent der Vitalkapazität (CC/TC) und Verschlusskapazität in Prozent der Totalkapazität (CC/TC) trennen statistisch signifikant, während von den Meßwerten des pulmonalen Gaswechsels allein die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaD₀₂) statistisch auffällig ist.

Sämtliche Parameter, die aus dem closing volume-Manöver berechnet wurden - Closing Volume (CV), CV in Prozent der Vitalkapazität (CV/VK), Closing Capacity (CC), CC in Prozent der Totalkapazität (CC/TK) - außer dem alveolar nitrogen slope ($\Delta N_2/l$), der deswegen nicht aufgeführt wurde, - erlauben eine Trennung in Raucher und Nichtraucher.

Die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaD_{O_2}) ist als einziger Parameter des pulmonalen Gaswechsels zu nennen, der statistisch auffällig trennt.

Spirometrische und bodyplethysmographische Parameter sowie die Parameter der ventilatorischen Verteilungsanalyse trennen nicht nach statistischer Methode.

c) Score-Bildung durch Diskriminanzanalyse

Mit Hilfe von im t-Test statistisch signifikant bzw. auffällig zwischen Rauchern und Nichtrauchern trennenden Parametern wurde eine schrittweise Diskriminanzanalyse gerechnet. Durch dieses Verfahren, das die Parameter CV, CV/VK, AaD_{O_2} , CC, CC/TK verband, wurde eine Trennfunktion ermittelt, die das jeweilige pulmonale Funktionsbild beider Gruppen - Raucher, Nichtraucher - im Mittel erfaßte. Durch Einsetzen obengenannter Parameter jedes einzelnen Probanden ließ sich die Trennschärfe dieser Funktion prüfen. In der Raucher-Gruppe wurden durch dieses Vorgehen 17 Probanden als solche "erkannt", während 9 Untersuchte fälschlicherweise als Nichtraucher eingestuft wurden. In der Nichtraucher-Gruppe wurden

20 Nichtraucher auch als solche erfaßt, 6 Probanden allerdings den Rauchern zugeordnet (Abb. 15).

Um zu prüfen, ob die Diskriminanz durch Auswahl weiterer Meßwerte erhöht werden kann, wurden zu den genannten Parametern zusätzlich FRC, RV, TK, P_{aO_2} , aAD_{CO_2} in den Rechenvorgang einbezogen. Die damit berechnete Trennfunktion ließ in der Raucher-Gruppe lediglich 6 Probanden falsch zuordnen, während bei 20 Probanden, die allein nach funktionsdiagnostischen Kriterien vorgenommene Einstufung Raucher zutreffend war. Bei den Nichtrauchern ließ sich die Trennschärfe nicht erhöhen (Abb. 15).

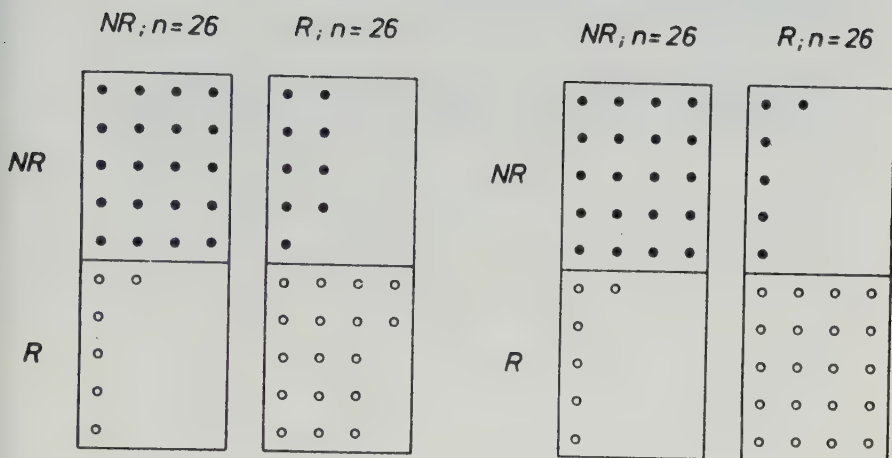


Abb. 15: Diskriminanzanalyse

schrittweise

einfache

Graphische Darstellung des Ergebnisses der schrittweisen Diskriminanzanalyse aus den im t-Test statistisch signifikant bzw. auffällig zwischen Rauchern und Nichtrauchern trennenden Parametern (CV, CV/VK, CC, CC/TK, AaD_{O₂}).

Graphische Darstellung des Ergebnisses der zusätzlich zu den aus dem t-Test stammenden Parametern um die Werte FRC, RV, TK, Pa_{O₂}, aAD_{CO₂} erweiterten Trennfunktion einer einfachen Diskriminanzanalyse

NR₁ / R₁ : anamnestisch mittels Fragebogen erfaßte tatsächliche Gruppenzugehörigkeit Nichtraucher (NR) / Raucher (R)

NR / R : vom Computer im Rahmen der Diskriminanzanalyse zugeteilte Gruppenzugehörigkeit

• bzw. ○ : ein untersuchter Proband

IV. Diskussion

1) Methodische Diskussion

Alle spirometrischen und bodyplethysmographischen Parameter außer dem bronchialen Strömungswiderstand (R_t) wiesen eine geringe intraindividuelle Variation auf, wie es wiederholt nachgewiesen wurde (70, 56). Der intrabronchiale Strömungswiderstand zeigte von allen bestimmten Parametern - einschließlich der Werte, die aus dem closing volume-Manöver gemessen wurden - die größte Streuung. Dieses Verhalten kann durch verschiedene, die Messung beeinflussende Faktoren erklärt werden. Einmal bedingen methodisch bei den im Mittel im Normbereich gemessenen bronchialen Strömungswiderständen beider Untersuchungsgruppen schon geringe Fehler der Kammerdruckmessung eine große Variation des Resistance-Wertes, zum anderen ist zu bedenken, daß, wie auch bei anderen Untersuchungen beobachtet, die Probanden teilweise bei längerer Untersuchungsdauer hohe Atemstromstärken aufwiesen, so daß infolge Turbulenzen gegenüber den Anfangswerten höhere Strömungswiderstände bestimmt wurden. Zuletzt muß erwähnt werden, daß physiologischerweise nach neueren Untersuchungen der bronchiale Strömungswiderstand einem schnellen Wechsel unterliegt.

Allgemein wurde die intraindividuelle Variation auch dadurch begrenzt, daß bei den spirometrischen und bodyplethysmographischen Werten sowie den Werten des closing volume-Manövers aus je 4 Einzelwerten pro Person ein Mittelwert gebildet wurde, der dann bei der weiteren statistischen Analyse in die Berechnungen einging.

Bei der Messung der arteriellen Blutgase und der Berechnung der alveolo-arteriellen Atemgaspartialdruckdifferenzen ist die Frage zu stellen, inwieweit die von uns aus dem hyperämisierten Ohrkapillarblut gemessenen Blutgas- und aus dem endexpiratorischen Kurvenabschnitt bestimmten Atemgaspartialdrucke den arteriellen bzw. alveolären Druckwerten entsprechen.

Hertle (1969) führt aus, daß die aus dem hyperämisierten Ohrkläppchenblut gemessenen kapillaren Blutgaspartialdrucke bei Lungengesunden mit aus Arterienblut bestimmten Werten übereinstimmen. Allerdings ist die intraindividuelle Streuung der aus dem Ohrkapillarblut bestimmten Werte mit $\pm 7,9$ Torr relativ hoch. Ebenso kann nach Hertle (23) bestätigt durch Suskind (63) der endexpiratorisch bestimmte Sauerstoff- bzw. Kohlensäurepartialdruck dem mittleren alveolären Druckwert dieser Atemgase gleichgesetzt werden, wie er nach der Alveolarluftformel berechnet wird.

Die Methodik des closing volume-Manövers soll in diesem Zusammenhang eingehender diskutiert werden, da sie von mir im Lungenfunktionslabor der Abteilung Pneumologie Universitätsklinikum Mainz eingeführt wurde und im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht.

Die ersten Verschlusßvolumenmessungen wurden mit der sog. Bolus-Methode durchgeführt (22, 43). Ausführung und zugrunde liegende physiologische Mechanismen des Kurvenverlaufs wurden bereits im Methodikkapitel (II, 3 b) dargestellt.

Stănescu (62) folgert, daß ein Verschuß der kleinen, an der Lungenbasis gelegenen Luftwege einen negativen transmuralen Druck in diesem Lungenbereich voraussetzt. Nimmt man an, daß der transmurale Druck dem transpulmonalen entspricht ($P_{\text{Transp.}} = P_{\text{Atmosph.}} - P_{\text{Pleur.}}$), so muß wegen der Graviditätsabhängigkeit des Pleuraldruckes dieser basal weniger negativ sein als apikal. Dies führt bei der Expiration einer Vitalkapazität gegen Ende zu einem Ansteigen des Pleuraldruckes über den Atmosphärendruck hinaus, was dann das Schließen der kleinen basalen Lungenabschnitte zur Folge haben dürfte. Bei der nachfolgenden Inspiration resultiert aus diesem Closure ein von oben nach unten gerichteter Edelgasgradient. Unter statischen Bedingungen (niedriger expiratorischer Flow = $\dot{V}$) ist der transpulmonale Druck gleich dem statischen elastischen Retraktionsdruck (static elastic recoil pressure) der Lunge.

Dieser Mechanismus - ein Verschuß kleiner Atemwege zum Ende der Expiration durch eine Abnahme des statischen elastischen Retraktionsdruckes in den basalen Lungenbereichen - läßt auch die Altersabhängigkeit des Verschußvolumens ableiten (3, 9, 39). Infolge des mit dem Alter verminderten elastischen Retraktionsdruckes steigt altersabhängig das Verschußvolumen an.

Ein weiterer Faktor wurde von Holland et al. (1968) zur Erklärung des Verschußvolumens aufgeführt (26). Die zunehmende Bereitschaft der kleinen Bronchialäste bei gegebenem transmuralen Druck und kleinen Lungenvolumina zu schließen, führten die Autoren auf intraluminale Veränderungen zurück.

Schulz (53) nimmt an, daß das pathologisch anatomische Korrelat zur verminderten elastischen Retraktionskraft der Lunge dem emphysematösen Umbau der Lunge zuzuschreiben ist. Bei den Frühformen dieser Erkrankung beruht das erhöhte Verschlúßvolumen auf die beginnenden Umbauvorgänge im Bereich der Lungenacini. Als intraluminale Veränderungen sieht Schulz den bei noch asymptomatisch verlaufenden Bronchitiden in den kleinen Luftwegen auftretenden Wandumbau, intraluminale Sekretansammlung, zunehmender Bronchialmuskeltonus, die allein oder kombiniert zum Anstieg des closing volume führen.

Die Bolus-Methode wurde zuerst mit radioaktiv markierten Edelgasen durchgeführt; dann wurden aus Kostengründen nicht markierte Inertgase verwendet (30, 39). Eine wesentliche methodische Vereinfachung bildet die Einführung der "resident gas method" durch Anthonisen et al. (1970) (3), mit der wir - modifiziert nach Islam und Ulmer (1974) - gemessen haben (29). Auch bei der Stickstoffmethode wurden Ausführung und zugrunde liegende physiologische Mechanismen des Kurvenverlaufs in der vorangehenden Methodik (II, 3 b) besprochen. Allgemein gelten die gleichen Folgerungen, die die verschiedenen Ursachen des "airway closure" betreffen, wie sie für die Bolus-Methode aufgezeigt wurden. Die aus den Kurven beider Untersuchungsmethoden errechneten Parameter stimmen überein.

Einige Autoren (33, 66) fanden jedoch, daß das Verschlúßvolumen mit der Stickstoffmethode gegenüber der Bolus-Technik kleiner bestimmt wird. Es wurde postuliert, daß entsprechend einem höheren intrapulmonalen Gradienten des Edelgases der Wendepunkt,

der den Beginn des Phase IV darstellt, leichter zu erkennen ist als bei der Stickstoffmethode. Der Vorteil des letztgenannten Vorgehens ist, daß es, wie bereits erwähnt, weniger aufwendig ist, und die alveoläre Stickstoffzunahme pro Liter während Phase III (alveolar nitrogen slope) aus der Kurve berechnet werden kann. Als Nachteil sehen Stănescu et al. (1974) an, daß das RV/TC-Verhältnis und damit auch das closing volume bei größeren Ventilationsinhomogenitäten unterschätzt wird (61). Da bei unseren Untersuchungskollektiven wesentliche Distributionsinhomogenitäten nicht anzunehmen waren, ist ein dadurch bedingter Fehler in der closing volume-Messung nicht zu erwarten.

Beide Methoden erklären die Phase IV durch Verschluß kleiner Luftwege in den basalen Lungenbereichen. Es stellt sich nun die Frage, ob es sich um einen Verschluß im eigentlichen Sinne des Wortes oder nur um einen sog. dynamischen Verschluß handelt. Darunter ist eine Zunahme des intrabronchialen Strömungswiderstandes zu verstehen. Daß tatsächlich ein Verschluß vorliegt, konnten Burger und Macklem (1968) bei kleinen expiratorischen Strömungsraten beweisen (12). Andere Autoren führten an, daß mit zunehmender expiratorischer Stromstärke (Flow) die kleinen basalen Luftwege anstatt eines Verschlusses einen höheren intrabronchialen Widerstand infolge Turbulenzen aufwiesen, während die apikalen Anteile schon zu Beginn der Phase III ihren Anteil an die Expirationsluft abgaben (27, 30). Untermauert wurden diese Überlegungen durch die bei hohem Flow registrierten Kurven, die eine Abnahme der Steigung des Stickstoffplateaus (Phase III) zeigten, während der terminale Anstieg (Phase IV) kleiner wurde oder sogar ausblieb.

Begin et al. (1975) haben mit 0,5 l/sec den Grenzwert angegeben, wo nicht die dynamischen Parameter den Verschluß bestimmen, sondern ein echter Verschluß vorliegt (5).

Der nitrogen slope wurde in dieser Arbeit anhand des single breath N_2 -Tests gemessen. Die Bestimmung des Verschlußvolumens mit der Bolus-Technik erfordert eine weitere Messung zur Bestimmung des slope. Es gibt eine standardisierte Methode von Kjellmer et al. (1959), die auf Fowler und Comroe zurückgeht (31). Versuchsaufbau und Untersuchungsdurchführung sind nahezu identisch mit der "resident gas method". Der Proband atmet von der funktionellen Residualkapazität aus einem Liter Sauerstoff ein. Die Steigung des Stickstoffplateaus bei der nachfolgenden Expiration wird dann zwischen 750 und 1250 ml gemessen. Fowler hat bereits (1949) die Steigung als Ausdruck ventilatorischer Inhomogenität erklärt. Hauptfaktoren für die Steigung sind regionale Ventilationsinhomogenitäten, die durch verschiedene Zeitkonstanten der Belüftung in einzelnen Lungenabschnitten bestimmt sind (19), und Schichtungsinhomogenitäten (stratification theory), die durch unvollständige Mischung des Inspirationsvolumens mit dem in der Lunge befindlichen Gas hervorgerufen werden (18). Man bezieht deswegen die Höhe des alveolar slope auf die jeweilige Ausprägung regionaler N_2 -Konzentrationsunterschiede, die wiederum durch die zwei genannten Formen der Ventilationsinhomogenität verursacht werden. Ebenso wie die Bestimmung des Verschlußvolumens selbst ist die Steigung des alveolar slope, wie bereits erwähnt, von dem jeweiligen expiratorischen Fluß abhängig, was noch einmal die Wichtigkeit der

Flowlimitierung bei der Untersuchungsdurchführung des closing volume-Manövers unterstreicht.

Als mögliche Fehlerquelle, der von uns durchgeführten CV-Messung, kann eine nur unsichere Flowlimitierung durch eine Stenose auf dem Pneumotachographenkopf angesehen werden. Ein Flowmeter, das mit Hilfe eines Mehrkanalschreibers dem Probanden eine optische Kontrolle des Expirationsflusses ermöglicht hätte, wäre für die Begrenzung der Strömungsrate zuverlässiger gewesen. Eine derartige Meßanordnung ließ sich leider nicht realisieren. Als weitere Fehlermöglichkeit kann angesehen werden, daß Untersucher und Auswerter identisch waren, so daß durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit des einzelnen Probanden eine subjektiv beeinflusste Auswertung des Kurvenverlaufs denkbar wäre.

Die Argon-Einmischkurven wurden methodisch nach den Angaben von Schmidt und Schnabel (1969) durchgeführt (49). Wie bereits angegeben, stellt dieses Meßverfahren an den Probanden hohe Anforderungen. Es kam häufig gegen Ende der Messung zu Unregelmäßigkeiten der Atmung - Normoventilation im Wechsel mit hyperventilatorischen Perioden -, ein Verhalten, das die Auswertung wesentlich erschwerte. Der Grund derartiger Ventilationsunregelmäßigkeit war vor allem die lange Meßdauer von 25 - 30 Minuten, bis der Ein- und Auswaschvorgang beendet war. Die liegende Position des Probanden hätte sich hier vermutlich günstig ausgewirkt, wie sie in der obengenannten Arbeit von Schmidt und Schnabel angegeben wurde. Die Auswertung des in der vorliegenden Arbeit zeitaufwendigsten Meßverfahrens kann nur in Zusammenarbeit mit einem mit der Methode vertrauten Pneumologen geschehen. Dies steht neben dem Zeitfaktor dem Einbau in die Routine eines Lungenfunktionslabors entgegen.

2) Diskussion der Ergebnisse

Die spirometrischen und bodyplethysmographischen Meßgrößen (Tab. 4) lassen eine Diskriminierung zwischen beiden Untersuchungsgruppen nicht zu. Obwohl bei der Betrachtung der Mittelwerte funktionelle Residualkapazität (FRC), Residualvolumen (RV) und Totalkapazität (TK) in der Rauchergruppe höher bestimmt wurden, ist der jeweilige Unterschied der Wertepaare im t-Test für unverbundene Stichproben nicht signifikant. Weiterhin wurden die Werte jedes Probanden (Raucher und Nichtraucher) einem jeweils der doppelten Standardabweichung des Mittelwertes entsprechendem Grenzwert der eigenen Kontrollgruppe (NR) gegenübergestellt, ein Vorgehen, das nach verschiedenen Autoren (70,62) die Trennung pathologisch-normal für den einzelnen Probanden in einem höheren Maße erlaubt, als der alleinige Vergleich zu Grenzwerten der Literatur. Es zeigte sich, daß die Parameter Vitalkapazität (VK), 1-Sekundenkapazität ($FEV_{1,0}$) allein und in Prozent der Vitalkapazität ($FEV_{1,0}/VK$) bei keinem der Probanden unterhalb des 2σ -Bereiches lagen. Allein bei 2 von 52 Probanden wurden Resistance totalis (R_t), funktionelle Residualkapazität (FRC) und Residualvolumen (RV) oberhalb des 2σ -Bereiches bestimmt.

Dieses Ergebnis unterstreicht, wie in vielen Arbeiten publiziert (1, 44, 20, 55), daß Frühformen bronchopulmonaler Erkrankungen, die zusammenfassend als small airway disease bezeichnet werden, mit spirometrischen und bodyplethysmographischen Methoden nicht zu erfassen sind. Aus Untersuchungen, die den

jeweiligen Strömungswiderstand in den verschiedenen Regionen des Bronchialbaums berechnen, ist offensichtlich, daß auch eine Widerstandszunahme im Bereich der sog. small airways, die 50 % des Normalwertes überschreitet, nicht zu einem meßbaren Anstieg der totalen Resistance führt (36, 62).

Die aus dem closing volume-Manöver bestimmten Funktionswerte (Tab. 6) erlauben bis auf den alveolar nitrogen slope eine Trennung der Rauchergruppe von den Nichtrauchern. Closing Volume (CV), Closing Volume in Prozent der Vitalkapazität (CV/VK), Closing Capacity (CC) allein und in Relation zur Totalkapazität (CC/TK) sind statistisch signifikant zwischen beiden Gruppen verschieden. Diese Parameter sind bei den Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern im Mittel erhöht. Ein Vergleich des Einzelwertes jedes Probanden mit dem Grenzwert der eigenen Kontrollgruppe nach oben skizzierten Vorgehen ergab, daß das Closing Volume (CV) bei 17 Probanden oberhalb des 2σ -Bereiches lag; 15 gehörten zur Rauchergruppe und 2 Probanden waren Nichtraucher. Der Parameter Closing Volume in Prozent der Vitalkapazität (CV/VK) wurde bei 10 Probanden innerhalb der Rauchergruppe oberhalb des Referenzwertes gefunden. Dagegen überschritt nur ein Proband der Nichtrauchergruppe diesen Wert. Closing Capacity (CC) allein und bezogen auf die Totalkapazität (CC/TK) waren jeweils bei 6 Probanden gegenüber dem Grenzwert erhöht. Bei der Closing Capacity (CC) waren erhöhte Werte bei 5 Rauchern und einem Nichtraucher zu finden, bei der Closing Capacity in Prozent der Totalkapazität (CC/TK) fanden sich die Abweichungen allein bei den Rauchern. Stellt man die aus den Regressionen der

Literatur - es wurden die von McCarthy (39), Buist (9) und Benson (6) angegebenen Gleichungen benutzt - im gleichen Altersbereich berechneten Werte den unsrigen gegenüber, so liegen alle Mittelwerte unserer Untersuchung - auch die der Raucher - in dem 2σ -Bereich genannter Regressionen für Nichtraucher. Allein die von uns bei Rauchern bestimmten Werte der auf die Totalkapazität bezogenen Closing Capacity (CC/TK) lagen in der Mehrzahl außerhalb des von Buist berechneten 2σ -Bereiches des altersentsprechenden Mittelwertes bei Nichtrauchern.

Weiterhin prüften wir, inwieweit die arteriellen Blutgase und die alveolo-arteriellen Atemgaspartialdruckdifferenzen funktionsdiagnostisch zwischen beiden Untersuchungsgruppen trennen (Tab. 9). Allgemein beruht ein pathologisches Abweichen der arteriellen Blutgase sowie eine Erhöhung der alveolo-arteriellen Atemgaspartialdruckdifferenzen auf drei pathophysiologischen Ursachen (48, 64):

1. pulmonale Shuntdurchblutung (sog. funktioneller und anatomischer Shuntanteil)
2. Diffusionslimitation der Atemgase, insbesondere für Sauerstoff
3. pathologische Verteilung und Zuordnung von Ventilation, Perfusion und Diffusionskapazität über die Lunge (sog. Distributionsfaktor).

Nach Untersuchungen an lungengesunden Jugendlichen, deren Alter dem unserer Untersuchungskollektive entsprach, werden die alveolo-arteriellen Atemgaspartialdruckdifferenzen und damit die Einstellung der Atemblutgase vorwiegend von der intrapulmonalen

Verteilung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses bestimmt (23, 64).

Der arterielle Kohlensäurepartialdruck wird bei Rauchern und Nichtrauchern mit 41 Torr gemessen. Die alveolo-arterielle Kohlensäurepartialdruckdifferenz ist bei den Rauchern gegenüber einem altersentsprechenden Normwert von 2 - 3 Torr im Mittel mit 4 Torr erhöht; obwohl dieser Parameter im Vergleich bei den Nichtrauchern im Normalbereich berechnet wird, war infolge der großen Standardabweichung der Mittelwerte eine Trennung statistisch nicht möglich. Beim Einzelwertvergleich überschritt bei keinem der Probanden der Kohlensäurepartialdruck den nach obigem Vorgehen ermittelten Grenzwert, allein bei 6 Rauchern war die arterio-alveoläre Kohlensäurepartialdruckdifferenz (aAD_{CO_2}) gegenüber dem Grenzwert erhöht. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck beider Untersuchungskollektive lag durchschnittlich im 2 σ -Bereich des nach den Regressionsgleichungen von Hertle (23), Ulmer (67) und Sorbini (58) bestimmten Referenzwertes dieser Altersgruppe. Da trotz hoher mittlerer alveolärer Sauerstoffpartialdruckwerte die Raucher niedrigere arterielle Sauerstoffpartialdruckwerte aufwiesen, war die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaD_{O_2}) dieser Gruppe statistisch auffällig gegenüber den Nichtrauchern verschieden. Im Vergleich zu den von Hertle (23), Schulz (52) und Mellemsgaard (42) angegebenen AaD_{O_2} -Werten müssen die von uns gemessenen Werte der Raucher im Mittel als pathologisch erhöht gelten! Vergleicht man die alveolo-arteriellen Werte der Sauerstoffpartialdruckdifferenz der einzelnen Probanden mit den eigenen Referenzwerten, so kann bei 6 Rauchern dieser

Wert als erhöht angegeben werden. Nur ein Nicht-raucher zeigte nach diesem Vorgehen einen erhöhten AaD_{O_2} -Wert. Beim arteriellen Sauerstoffpartialdruck (P_{aO_2}) lagen 4 Probanden oberhalb der 2σ -Grenze, davon drei in der Rauchergruppe und ein Nicht-raucher.

Mit Hilfe der Verteilungsanalyse von Thews (64) ließ sich, wie dargestellt, deskriptiv ein Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern erfassen. Bei keinem der mit der Verteilungsanalyse ermittelten Parameter war jedoch wegen der breiten Streuung der Einzelwerte eine statistisch signifikante Unterscheidung zu treffen.

Inwieweit aus dieser nach funktionsdiagnostischen Kriterien vorgenommenen Trennung zwischen Rauchern und Nichtrauchern in jugendlichem Alter abgeleitet werden kann, daß diejenigen Parameter, die diese Diskriminierung erlauben, eine small airway disease des Raucherkollektivs anzeigen, ist nicht von vorneherein schlüssig.

Aus kürzlich veröffentlichten Korrelationen (15) zwischen morphologischen Befunden und funktionellen Parametern, die eine sog. small airway disease erfassen sollen, kann jedoch eine derartige Beziehung sicher angenommen werden.

Macklem et al. (1978) konnten histologisch in den kleinen Luftwegen eine zunehmende entzündliche Reaktion, Epithelmetaplasien und peribronchiale Fibrosierung bei einem Personenkreis nachweisen, bei dem Funktionswerte im Sinne einer small airway disease geändert waren. In einem Vergleichskollektiv, das nach funktionsdiagnostischen Kriterien eine

small airway disease nicht aufwies, waren dann auch keine pathomorphologischen Änderungen im Lungen-acinusbereich zu erkennen. Funktionsdiagnostisch fand sich in der Gruppe, die histologisch faßbare Änderungen der kleinen Luftwege zeigte, eine signifikante Erhöhung der Parameter des closing volume-Manövers: Closing Capacity (CC) und alveolar nitrogen slope ($\Delta N_2/l$). Ebenso war der aus flow volume-Kurven, die unter Luft- und Helium-Sauerstoff-Atmung gemessen waren, berechnete isoflow volume point zu höheren Lungenvolumina verschoben. Im Vergleich zum Kontrollkollektiv war daher eine Abnahme des elastischen Retraktionsdruckes der Lungen anzunehmen und auf Kaliberunregelmäßigkeiten der kleinen Luftwege zu schließen, wie es histologisch bestätigt werden konnte. Spirometrische Funktionswerte wie Vitalkapazität (VK), funktionelle Residualkapazität (FRC), Residualvolumen (RV) und 1-Sekundenkapazität ($FEV_{1,0}$) als auch andere aus Maximal expiratory flow volumes (MEFV) bestimmten Parameter trennten nicht zwischen beiden Untersuchungsgruppen.

Erste Untersuchungen, die den Ausfall von in vitro bestimmten Funktionswerten mit der Morphologie der kleinen Atemwege in Beziehung setzten, wurden von Hogg et al. bereits 1968 veröffentlicht (25). In Lungenoperationspräparaten bestimmte er den peripheren und den zentralen Lungengefäßwiderstand. Im Mittel konnte er nachweisen, daß einer Erhöhung der peripheren Resistance (R_p), die auf eine sog. small airway disease hinweisen konnte, auch im post mortem-Bronchogramm ein Füllungsausfall der Bronchioli terminales zuzuordnen war. Dieser Atemwegsabschnitt war allgemein verengt, teilweise zeigten die Lumina einen geschlängelten Verlauf und wiesen spitz zulaufende

Enden auf; die bronchioli respiratorii enthielten noch spärlich Kontrastmittel, ein Befund, der auf eine kollaterale Ventilation bezogen wurde. Histologisch waren in den Wänden der bronchioli respiratorii entzündliche Veränderungen zu erkennen, teilweise war ein Übergang in Fibrosierungen auszumachen, in den Lumina fanden sich Schleimpröpfe.

Gelb et al. (1973) (21) fanden, daß die aus flow volume-Kurven bestimmten Parameter und die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxyd (D_{LCO}) bei 14 Patienten, die zu einer Thorakotomie anstanden, mit dem jeweiligen emphysematösen Umbau der Lunge korrelierten; die 1-Sekundenkapazität wurde bei diesen Patienten normal gemessen.

Allgemein belegen morphologische Studien, daß bei jugendlichen Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern pathologische Veränderungen im Bereich der small airways bestehen.

Niewoehner et al. (1974) zeigten, daß bei jungen Zigarettenrauchern (Alter <40 Jahre) im Vergleich zu Nichtrauchern autoptisch eine Bronchiolitis nachgewiesen werden konnte. Histologisch fand sich in den Wänden der kleinen Bronchien Entzündungszellen, mitunter war eine Wandödematisierung und eine geringgradige Fibrose zu erkennen. Intraluminal lagen Schleim, pigmentierte Alveolarmakrophagen und abgeschilferte Epithelien (44).

Auch Matsuba und Thurlbeck (1973) fanden Veränderungen der kleinen Luftwege bei Rauchern, die nicht an bronchopulmonalen Erkrankungen verstarben. Klinisch bestand bei dieser Patientengruppe lediglich ein sog. Raucherhusten. In den kleinen Luftwegen war

intraluminaler Schleim vermehrt und dadurch das Lumen verengt. In der Wand fanden sich entzündliche Veränderungen und eine beginnende Fibrose (37).

Aus diesen Literaturdaten kann daher auch für unser Raucherkollektiv gefolgert werden, daß die im Vergleich zu der Nichtrauchergruppe erhöhten Parameter des closing volume-Manövers Veränderungen im Bereich des Lungenacinus und damit eine small airway disease anzeigen. Als weiteres Argument, daß die gegenüber dem Vergleichskollektiv gemessenen Werte der CV-Messung auf pathologische Veränderungen im Bereich des Lungenacinus zu beziehen sind, können die gefundenen Korrelationen zu Meßwerten des pulmonalen Gaswechsels angeführt werden. Sie beweisen die pathophysiologische Relevanz der closing volume-Messung. Das Verschlußvolumen (CV) korreliert signifikant positiv mit der alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaD_{O_2}) (Abb. 12) und auffällig negativ mit dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (P_{aO_2}) (Abb. 11). Das Verschlußvolumen in Prozent der Vitalkapazität (CV/VK) korreliert auffällig positiv mit der alveolo-arteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaD_{O_2}) und der arterio-alveolären Kohlensäurepartialdruckdifferenz (aAD_{CO_2}). Ebenso im 5 %-Bereich korreliert die closing capacity in Prozent der Totalkapazität (CC/TK) mit der arterio-alveolären Kohlensäurepartialdruckdifferenz (aAD_{CO_2}) (Abb. 13).

Relativierend muß jedoch eingeschränkt werden, daß ein erhöhtes closing volume in der Rauchergruppe wohl nur statistisch bei Mittelwertbildung eine small airway disease erfassen läßt; für den einzelnen Probanden jedoch eine derartige Aussage problematisch ist.

Diese Folgerung stützen teilweise statistisch signifikante bzw. auffällige Korrelationen zwischen spirometrischen sowie bodyplethysmographischen Meßwerten und Parametern des pulmonalen Gaswechsels als auch der CV-Messung. Da diese "Routinemeßwerte" im altersentsprechenden Normbereich lagen und sie einstimmig nach den Angaben der Literatur in der Diagnostik einer small airway disease bedeutungslos sind, dürften genannte Beziehungen eigentlich nicht bestehen. Zu bedenken ist auch die große Abhängigkeit der closing volume-Parameter von bestimmten meßtechnischen Modalitäten, wie sie in der methodischen Diskussion ausführlich dargestellt wurden. Als ein weiterer relativierender Faktor ist die hohe intraindividuelle Variation der aus dem closing volume-Manöver gewonnenen Meßwerte zu berücksichtigen, wie wir in den Vorversuchen zeigten.

Um zu prüfen, inwieweit die Meßwerte des einzelnen Probanden mit den im Mittel berechneten Funktionswerten, die signifikant zwischen beiden Gruppen trennen, übereinstimmen und daher eine Zuordnung zur Gruppe Raucher/Nichtraucher aus der Meßwertkonstellation des einzelnen Probanden möglich ist, wurde eine einfache und schrittweise Diskriminanzanalyse gerechnet. Bei der schrittweisen Diskriminanzanalyse wurden in der Rauchergruppe 17 als solche "erkannt", 9 fälschlicherweise als Nichtraucher deklariert. In der Gruppe der Nichtraucher wurden 20 Probanden "richtig" zugeordnet, 6 wurden als Raucher bezeichnet. Bei der einfachen Diskriminanzanalyse wurden in beiden Kollektiven jeweils 20 Probanden "richtig" und 6 "falsch" zugeordnet. Es kann daher gefolgert werden, daß die individuelle Meßwertkonstellation bei 75 % der untersuchten Pro-

banden die jeweilige Gruppenzugehörigkeit ableiten läßt. Allerdings ist nach unserer Meinung der weitere Schluß nicht erlaubt, daß zu diesen Anteilen auch eine small airway disease bewiesen oder verneint werden kann.

Diese Frage haben wir zuletzt aufgegriffen, indem wir eine Synopsis des vorher dargestellten Einzelwertvergleichs vornahmen (Tab. 19). Analysiert wurden lediglich Probanden, bei denen mindestens zwei Parameter den 2 σ -Bereich des Normalkollektivs überschritten und/oder die eine bronchopulmonale Symptomatik aufwiesen. Es ist zu erkennen, daß in der überwiegenden Zahl bronchopulmonale Symptomatik und pathologischer Ausfall der Meßwerte kombiniert sind.

Wertet man kritisch das Befundbild der einzelnen Versuchspersonen, so kann allein bei drei Probanden (Nr. 40, 44 und 45) mit Wahrscheinlichkeit eine small airway disease angenommen werden.

1. Proband Nr. 40 war zum Zeitpunkt der Messung 26 Jahre alt und hatte bereits zehn Jahre lang täglich 25 Zigaretten (Reval: Nikotingehalt 1,0 mg, Kondensat 22 mg) geraucht; das sind insgesamt 91 250 Zigaretten. Es bestand eine Bronchitis und es lagen Residualvolumen (RV), Verschlussvolumen in Prozent der Vitalkapazität (CV/VK), Closing Capacity in Prozent der Totalkapazität (CC/TK), alveolar nitrogen slope ($\Delta N_2/l$), alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaD_{O_2}) und arterio-alveoläre Kohlendioxidpartialdruckdifferenz (aAD_{CO_2}) außerhalb des jeweils der doppelten Standardabweichung des Mittel-

Tab. 19: Aufstellung derjenigen Probanden, die sich entweder nach dem MRC-Fragebogen als "symptomatisch" bzw. nach dem MRC-ECCS-Bogen CNSLD als "positiv" bezeichnen ließen oder bei den dargestellten Parametern die doppelte Standardabweichung des jeweiligen Mittelwertes der Nichtrauchergruppe über- bzw. unterschritten.
+ = positiv, S = symptomatisch, X = Über- bzw. Überschreiten des 2 σ -Bereiches des jeweiligen Mittelwertes der Nichtrauchergruppe

Zig. Nr. Gesamt- zahl	CNSLD	Sympt.	R _t [$\frac{\text{cmH}_2\text{O}}{\text{l/sec}}$] 1	FRC [l] 2	RV [l] 3	CV/VK [%] 4	$\Delta N_2/l$ [%/l] 5	V _D /V _T [%] 6	P _{aO₂} [Torr] 7	AaD _{O₂} [Torr] 8	aAD _{CO₂} [Torr] 9	CC/TK [%] 10
13. NR	+	S	X			X						
21. 24820						X						X
22. 54750	+	S										
27. 48000									X	X		
28. 46000						X						X
30. 43800		S										
31. 21900		S										
33. 44590						X				X	X	
35. 32850		S				X						
37. 100375	+	S										
40. 91250	+	S			X	X	X			X	X	X
43. 91250		S				X						
44. 63875	+	S				X				X	X	X
45. 87600	+	S		X						X	X	X
49. 32850	+	S							X			
52. 58400									X			X

wertes der eigenen Nichtraucher-Kontrollgruppe
entsprechendem Grenzwert.

2. Proband Nr. 44 rauchte im Alter von 21 Jahren
am Meßdatum 35 Zigaretten täglich (Pall Mall
ohne Filter) bereits sechs Jahre. Bei ihm waren
die Parameter Verschlußvolumen in Prozent der
Vitalkapazität (CV/VK), Closing Capacity in
Prozent der Totalkapazität (CC/TK), Totraum-
quotient (V_D/V_T), arterieller Sauerstoffpartial-
druck (P_{aO_2}), alveolo-arterielle Sauerstoffpar-
tialdruckdifferenz (AaD_{O_2}) und arterio-alveoläre
Kohlensäurepartialdruckdifferenz (aAD_{CO_2}) auf-
fällig.
3. Proband Nr. 45 war 23 Jahre alt und rauchte bei
den Messungen 30 Zigaretten (Rothändige: Nikotin-
gehalt 1,5 mg, Kondensat 22 mg) täglich schon
acht Jahre lang; das sind 87 600 insgesamt ge-
rauchte Zigaretten. Funktionelle Residualkapazi-
tät (FRC), Totraumquotient (V_D/V_T), Closing
Capacity in Prozent der Totalkapazität (CC/TK),
arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_{aO_2}),
alveolo-arterielle Sauerstoffpartial-
druckdifferenz (AaD_{O_2}) und arterio-alveoläre Koh-
lensäurepartialdruckdifferenz (aAD_{CO_2}) wurden bei
ihm außerhalb des 2σ -Bereiches bestimmt.

V. Zusammenfassung

Untersuchungen der letzten Jahre belegen, daß bei Kollektiven, die bronchial wirksamen Risikofaktoren ausgesetzt sind, mit Hilfe von closing volume-Messung, flow volume-Kurven und frequenzabhängiger Compliancemessung schon dann von der Norm abweichende Änderungen zu erfassen sind, wenn übliche Lungenfunktionsparameter - $FEV_{1,0}$, Resistance totalis, FRC etc. - noch keine pathologischen Abweichungen aufweisen.

Ausgehend von dieser Erfahrung haben wir in unseren Untersuchungen geprüft, inwieweit durch Messung von closing volume und Verteilungsinhomogenitäten von Ventilation und Perfusion im Vergleich zu routinemäßig bestimmten Meßgrößen eine auf funktionsdiagnostische Kriterien beruhende Trennung zwischen jugendlichen Rauchern und Nichtrauchern möglich ist.

Untersucht wurden jeweils 26 männliche Raucher und Nichtraucher, deren Alter im Mittel 22,7 bzw. 23,5 Jahre betrug. Ebenso waren Gewicht und Körpergröße beider Gruppen vergleichbar. Der Zigarettenkonsum der Rauchergruppe betrug durchschnittlich 20/Tag. Im Mittel rauchten die untersuchten Personen 6,9 Jahre. Nach dem Fragebogen des British Medical Research Council on Respiratory Symptoms, der allen Probanden zu Beginn vorgelegt wurde, wiesen 10 der rauchenden Probanden eine auf eine Atemwegstraktaffektion hinweisende Symptomatik auf, während alle nichtrauchenden Personen symptomlos waren.

Mit der Spirometrie und Bodyplethysmographie ist eine Trennung in jugendliche Raucher und Nicht-raucher nicht möglich. Mit den klinischen Symptomen, wie sie sich aus den Fragebögen ergaben, ist dies ebenfalls nicht zu erreichen. Bei der closing volume-Messung trennen im t-Test Verschlußvolumen (CV), Verschlußvolumen in Prozent der Vitalkapazität (CV/VK), Closing Capacity (CC) und Closing Capacity in Prozent der Totalkapazität (CC/TK) statistisch signifikant. Von den Parametern des pulmonalen Gaswechsels trennt die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaD_{O_2}) statistisch auffällig. Die Verteilungsanalyse nach Thews (64) läßt nur deskriptive Aussagen zu. Die wechselseitigen Korrelationen zwischen Parametern aus CV-Messung und AaD-Messung spricht für die pathophysiologische Relevanz, der in Mainz neu eingeführten closing volume-Messung. Diese Feststellung wird jedoch durch wechselseitige Korrelationen mit den Werten von Spirometrie und Bodyplethysmographie beträchtlich relativiert.

Aus morphologischen Daten kann geschlossen werden, daß pathologische Veränderungen der kleinen Luftwege schon in jungen Jahren bei kurzer Raucheranamnese vorliegen. Die Verbindung von funktionsdiagnostischen Parametern mit pathologisch-anatomischen Korrelaten läßt den Schluß zu, daß die im t-Test diskriminierenden Werte Ausdruck einer small airway disease des Raucherkollektivs sind. Eine Aussage über den einzelnen Probanden ist bei kritischem Betrachten aller jeweils gewonnenen Parameter schwerlich möglich, obwohl bei Verbindung mehrerer

Meßdaten im Rahmen einer Diskriminanzanalyse die Erfassung einer small airway disease im Bereich des Möglichen liegt.

Ist durch die Diskriminanzanalyse erst einmal eine Trennfunktion ermittelt, die sicher zwischen Probanden mit und ohne small airway disease unterscheidet, so können in Analogie zur vorliegenden Studie an Raucher und Nichtraucher weitere Risikogruppen untersucht werden. Gedacht ist zum Beispiel an Arbeiter mit Staubexposition (Zementstaub, Quarzstaub etc.), Verkehrspolizisten (Abgase), Bäcker (Mehlstaub) usw., die schon frühzeitig in regelmäßigen Abständen einer Lungenfunktionsprüfung zuzuführen wären, um eine small airway disease im Anfangsstadium zu diagnostizieren und zu therapieren, bevor irreversible Veränderungen eingetreten sind.

VI. Literaturverzeichnis

1. Abboud, T., J.W. Morton: Comparison of Maximal-Mid Expiratory Flow, Flow Volume Curves, and Nitrogen Closing Volumes in Patients with Mild Airway Obstruction. *Am. Rev. Resp. Dis.* 111, 405-417 (1975)
2. Amrein, R., R. Keller, H. Joos, H. Herzog: Neue Normalwerte für die Lungenfunktionsprüfung mit der Ganzkörperplethysmographie. *Dtsch. Med. Wschr.* 94, 1785-1793 (1969)
3. Anthonisen, N.R., J. Danson, P.C. Robertson, W.R.D. Ross: Airway Closure as a Function of Age. *Resp. Physiol.* 8, 58-65 (1969/70)
4. Becklake, M.R., M. Leclerc, H. Strobach, J. Swift: The N₂ Closing Volume Test in Population Studies: Sources of Variation and Reproducibility. *Am. Rev. Resp. Dis.* 111, 141-147 (1975)
5. Begin, R., A.D. Renzetti, A.H. Bigler, S. Watanabe: Flow and Age Dependence of Airway Closure and Dynamic Compliance. *J. appl. Physiol.* 38, 199-207 (1975)
6. Benson, M.K.: The Closing Volume as a Screening Test in Smokers. In: Closing Volume, Physiology, Methodology, Epidemiology and Clinical Investigation. *Scand. J. Resp. Dis. Suppl.* 95, 84-90 (1976)
7. Bouhuys, A.: Distribution of inspired Gas in the Lung. In: Fenn, W.O., H. Rahn: Handbook of Physiology, Section III, Respiration, Volume 1; Chapter 29, 715-732, Washington (1964)
8. Bouhuys, A., V.R. Hunt, B.M. Kim, A. Zapletal: Maximum expiratory flow rates in induces bronchoconstriction in man. *J. clin. Invest.* 48, 1159-1168 (1969)
9. Buist, A.S., B.B. Ross: Predicted Values for Closing Volume Using a Modified Single Breath Nitrogen Test. *Am. Rev. Resp. Dis.* 107, 744-752 (1973)

10. Buist, A.S., B.B. Ross: Quantitative Analysis of the Alveolar Plateau in the Diagnosis of Airway Obstruction. *Am. Rev. Resp. Dis.* 108, 1078-1087 (1973)
11. Buist, A.S.: The single-breath nitrogen test. *New. Engl. J. Med.* 293, 438-444 (1975)
12. Burger, E.J., P. Macklem: Airway Closure: demonstration by breathing 100 % O₂ at low lung volumes and by N₂ washout. *J. appl. Physiol.* 25, 139-148 (1968)
13. Burki, N.K., D.B. Barker, D.P. Nicholson: Variability of the Closing Volume Measurement in Normal Subjects. *Am. Rev. Resp. Dis.* 112, 209-212 (1975)
14. Collins, J.V., T.J.H. Clark, S. McHardy-Young: Closing volume in healthy smokers. *Brit. J. Dis. Chest* 67, 19-25 (1973)
15. Cosio, M., H. Ghezzi, J.C. Hogg, R. Corbin, M. Loveland, J. Dosman, P.T. Macklem: The relation between structural changes in small airway and pulmonary function tests. *N. Engl. J. Med.* 298, 1277-1281 (1978)
16. Dollfuss, R.E., J. Milic-Emili, D.V. Bates: Regional Ventilation of the Lung, studied with Boluses of ¹³³Xenon. *Resp. Physiol.* 2, 234-246 (1967)
17. Ducic, S., J. Swift, R.R. Martin, P.T. Macklem: Appraisal of a New Test: Between-Technician Variation in the Measurement of Closing Volume. *Am. Rev. Resp. Dis.* 112, 621-627 (1975)
18. Engel, L.A., A. Utz, D.L.H. Wood, P.T. Macklem: Ventilation distribution within lung segments. *Fed. Proc.* 32, 1250-1278 (1973)
19. Fowler, W.S.: Lung function studies. III Uneven pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with pulmonary disease. *J. appl. Physiol.* 2, 283-299 (1949)
20. Fox, W.W., M.A. Bureau, M.D. Lynn, M.D. Taussig: Helium Flow-Volume Curves in the Detection of Early Small Airway Disease. *Pediatrics* 54, 293-299 (1974)

21. Gelb, A.F., N. Zamel: Simplified diagnosis of small airway obstruction. N. Engl. J. Med. 288, 395-398 (1973)
22. Hamosh, P., A.M. Taveira da Silva: Air Bolus Method compared to Single Breath Method for Determination of Closing Volume. Am. Rev. Resp. Dis. 110, 518-520 (1974)
23. Hertle, F.H.: Messung und Bedeutung alveoloarterieller Partialdruckdifferenzen. In: Kolloquium über Respirations-Massenspektrometrie, Bonn 18.-20.9.1969
24. Higgins, M.W., J.B. Keller: Seven measures of ventilatory function. Am. Rev. Resp. Dis. 108, 258-272 (1973)
25. Hogg, J.C., P.T. Macklem; W.M. Thurlbeck, M.C. Path: Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. N. Engl. J. Med. 278, 1355-1460 (1968)
26. Holland, J., J. Milic-Emili, P.T. Macklem, D.V. Bates: Regional distribution and pulmonary ventilation in elderly subjects. J. clin. Invest. 47, 81-92 (1968)
27. Hyatt, R.E., G.C. Okeson, J.R. Rodarte: Influence of expiratory flow limitation on the pattern of lung emptying in normal man. J. appl. Physiol. 35, 411-419 (1973)
28. Ingram, R.H., C.F. O'Cain: Frequency dependence of compliance in apparently healthy smokers versus nonsmokers. Bull. Physiol.-path. resp. 7, 195-210 (1971)
29. Islam, M.S., W.T. Ulmer: Diagnostic Value of "Closing Volume" in Comparison to "Airway Resistance/Lung Volume Plot". Respiration 31, 449-458 (1974)
30. Jones, J.G., S.W. Clarke: The Effect of expiratory Flow Rate on regional Lung Emptying. Clin. Sci. 37, 343-356 (1969)

31. Kjellmer, I., L. Sandquist, E. Berglund:
Alveolar plateau of the single breath nitrogen
elimination curve in normal subjects.
J. appl. Physiol. 14, 105-108 (1959)
32. Kjeldgaard, I.M., W.W. Reichert, R.W. Heyde:
Frequency dependence of total pulmonary resistance
in early airway disease. Am. Rev. Resp. Dis. 109,
705-709 (1974)
33. Knudson, R.J., M.D. Lebowitz, A.P. Burton,
D.E. Knudson: The Closing Volume Test: Evaluation
of Nitrogen and Bolus Methods in a Random Popula-
tion. Am. Rev. Resp. Dis. 115, 423-433 (1977)
34. Larson, C.P. Jr., J.W. Severinghaus:
Postural variations in dead space and CO₂ gradients
breathing air and O₂. J. appl. Physiol. 17 (3):
417-420 (1962)
35. Linn, W.S., J.D. Hackney: Nitrogen and helium
"closing volumes": simultaneous measurement and
reproducibility. J. appl. Physiol. 34, 396-399
(1973)
36. Macklem, P.T.: Obstruction in small airways -
A challenge to Medicine. Am. J. Med. 52, 721-725
(1972)
37. Matsuba, K., W.M. Thurlbeck: Disease of the small
airways in chronic bronchitis. Am. Rev. Resp. Dis.
107, 552-558 (1973)
38. McCarthy, D.S., D.B. Craig, R.M. Cherniack:
Intraindividual Variability in Maximal Expiratory
Flow-Volume and Closing Volume in Asymptomatic
Subjects. Am. Rev. Resp. Dis. 112, 407-411 (1975)
39. McCarthy, D.S., P. Spencer, R. Greene,
J. Milic-Emili: Measurement of "Closing Volume" as
a Simple and Sensitive Test for Early detection of
Small airway Disease. Am. J. Med. 52, 747-753
(1972)
40. McFadden, J.R., D.A. Linden: A Reduction in
Maximum Mid Expiratory Flow Rate. Am. J. Med. 52,
725-737 (1972)

41. Mead, J., J.M. Turner, P.T. Macklem, J.B. Little: Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J. appl. Physiol.* 22, 95-108 (1967)
42. Mellempgaard, K.: The Alveolar-Arterial Oxygen Difference: Its Size and Components in Normal Man. *Acta. physiol. scand.* 67, 10-20 (1966/67)
43. Newbury, L.A., J.G. Jones: A closing volume bolus method using SF₆ enhancement of the nitrogen glow discharge. *J. appl. Physiol.* 36, 488-492 (1974)
44. Niewoehner, D.E., J. Kleinermann, D.B. Rice: Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N. Engl. J. Med.* 291, 755-758 (1974)
45. Nolte, D., E. Reif, W.T. Ulmer: Die Ganzkörperplethysmographie. *Respiration* 25, 14-34 (1968)
46. Peters, J.M., B.G. Ferris Jr.: Smoking, pulmonary function and respiratory symptoms in a college-age group. *Am. Rev. Resp. Dis.* 95, 774-782 (1967)
47. Raine, J.M., J.M. Bishop: A-a difference in O₂ tension and physiological dead space in normal man. *J. appl. Physiol.* 18, 284-288 (1963)
48. Riley, R.L., A. Cournand: Ideal alveolar air and the analysis of ventilation perfusion relationship in the lungs. *J. appl. Physiol.* 1, 825-847 (1949)
49. Schmidt, W., K.H. Schnabel: Methodische Verbesserungen zur Verteilungsanalyse von Ventilation, Perfusion und O₂-Diffusionskapazität der Lunge. *Respiration* 27, 16-23 (1970)
50. Schmidt, W., G. Thews, K.H. Schnabel: Results of Distribution Analysis of Ventilation, Perfusion and O₂ Diffusing Capacity in the Human Lung. *Respiration* 29, 1-16 (1972)
51. Schmidt, W., G. Thews, K.H. Schnabel: Störungen des pulmonalen Gasaustauschs. *Klin. Wschr.* 51. Jg. Heft 13, 664-673 (1973)

52. Schulz, V.: Die Schocklunge - Untersuchungen zum pulmonalen Gaswechsel und abgeleitete therapeutische Folgerungen. Habilitationsschrift, Mainz 1976
53. Schulz, V.: Messung und Wertung von funktioneller Residualkapazität, Residualvolumen und Verschlussvolumen (closing volume) in der pulmonalen Funktionsdiagnostik. In: Praktische Lungenfunktionsprüfung. Hrsg.: Ferlinz, R., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978
54. Seely, J.E., E. Zuskin, A. Bouhuys: Cigarette smoking: Objective evidence for lung damage in teenagers. *Science* 172, 741-743 (1971)
55. Slobodan, D., J. Swift, R.M. Martin. P.T. Macklem: Appraisal of a New Test: Between Technician Variation in the Measurement of Closing Volume. *Am. Rev. Resp. Dis.* 112, 621-627 (1975)
56. Smidt, U., K. Nerger: Sollwerte - Normwerte - Referenzwerte. In: Lungenfunktionsdiagnostik-Pathophysiologie und Untersuchungsmethoden. Hrsg.: Ferlinz, R., Mainz S. 73-118, Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München-Deisenhofen (1977)
57. Sobol, B.J.: Assessment of airway obstruction: which test is best? *Proc. Roy. Soc. Resp. Dis.* 89, 402-408 (1964)
58. Sorbini, C.A., V. Grassi, E. Solinas, G. Miuiesan: Arterial oxygen tension in relation to age in healthy subjects. *Respiration* 25, 3-13 (1968)
59. Stănescu, D.C., N. Cavrilescu, D.B. Teculescu: Effect of Smoking and Ventilation in Young Healthy Males. *Respiration* 25, 443-440 (1968)
60. Stănescu, D.C., L. Brasseur: Maximal expiratory flow rates and airway resistance following histamine aerosols in asthmatics. *Scand. J. Resp. Dis.* 54, 333-340 (1973)
61. Stănescu, D.C., C. Veriter, J.F. De Plaen, A. Frans, C. van Ypersele de Strihon, L. Brasseur: Lung function in chronic uræmia before and after removal of excess of fluid by haemodialysis. *Clin. Sci. mol. Med.* 47, 143-151 (1974)
62. Stănescu, D.C.: Closing Volume. In: Early Detection of Chronic Bronchitis and Pulmonary Emphysema. Leiden: H.E. Stenfort Kroese B.V. (1976)

63. Suskind, M., R.A. Bruce, M.E. McDowell, P. Yu:
Normal Variations in End-Tidal Air and Arterial
Blood Carbon Dioxide and Oxygen Tensions During
Exercise. *J. appl. Physiol.* 3, 282-290 (1950)
64. Thews, G., H.R. Vogel: Die Verteilungsanalyse von
Ventilation, Perfusion und O₂-Diffusionskapazität
in der Lunge durch Konzentrationswechsel dreier
Inspirationsgase. I. Theorie. *Pflügers Arch.* 303,
195-205 (1968)
65. Thews, G., W. Schmidt, K.H. Schnabel: Analysis of
Distribution Inhomogenities of Ventilation, Per-
fusion, and O₂ Diffusing Capacity in the Human
Lung. *Respiration* 28, 197-215 (1971)
66. Travis, D.M., M. Green, H.F. Don: Simultaneous
comparison of helium and nitrogen expiratory
"closing volume". *J. appl. Physiol.* 34, 304-308
(1973)
67. Ulmer, W.T., G. Berta, G. Reichel: Sauerstoff- und
Kohlensäurepartialdruck im arteriellen und Ohr-
lappchenkapillarblut mit stabilisierten Mikroelek-
troden. *Med. thorac.* 20, 235-249 (1963)
68. Ulmer, W.T., G. Reichel, D. Nolte: Die Lungenfunk-
tion. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976
69. Van der Lende, R., J.P.M. de Kroon, G.G. van der
Meulen, G.J. Tammeling, B.F. Visser, K. de Fries,
N.G.M. Orie: Possible indicators and endogenous
factors in the development of CNSLD. In: Orie,
N.G.M., R. van der Lende: *Bronchitis*, Vol III,
Assen, Royal van Gorcum; 52-70 (1970)
70. v. Niding, G., H. Kreckeler, H. Löllgen, E. Ripp-
linger: Intraindividuelle Variabilität von Lungen-
funktionsgrößen im Längsschnitt und ihre Bedeutung
für arbeitsmedizinische Untersuchungen. *Prax.*
Pneumol. 31, 858-871 (1977)
71. Wilson, R.H., R.S. Meador, B.E. Jay, E. Higgins:
The pulmonary pathologic physiology of persons
who smoke cigarettes. *N. Engl. J. Med.* 262,
956-961 (1960)
72. Woolcock, A.J., N.J. Vincent, P.T. Macklem:
Frequency dependence of compliance as a test for
obstruction in small airways. *J. clin. Invest.*
48, 1097-1106 (1969)

VII. Anhang

Die Messungen wurden im Sommer 1976 mit Vorversuchen begonnen. Die 52 Probanden des Hauptversuchs wurden Ende 1976 und Anfang 1977 untersucht. Alle Messungen wurden im Funktionslabor, Abteilung Pneumologie Universitätsklinikum Mainz durchgeführt.

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Schulz danken, der durch seine enorme Unterstützung sowohl bei den Messungen als auch bei der schriftlichen Fixierung wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat. Er hatte für meine Fragen stets ein offenes Ohr und war jederzeit bereit, meine Probleme ausführlich zu diskutieren.

Auch Frau Dipl.-Mathematikerin D. Müller danke ich ganz herzlich für die gewiß nicht immer leichte statistische Beratung. Besonderer Dank gilt dem Techniker D. Gallitz für die bereitwillige Hilfe bei den technischen Problemen, die im Zusammenhang mit der CV-Messung auftraten. Ebenso danke ich Herrn Koida (Phys. Institut der Universität Mainz), der die Stenose auf dem PT-Kopf angefertigt hat.

Dank sei auch Herrn Prof. Dr. Schnabel und Herrn Prof. Dr. Dr. Thews gesagt für die Unterstützung bei der Auswertung der Argon-Auswaschkurven.

Das medizinische technische Personal war stets hilfsbereit und verdient ebenfalls großen Dank.

Herrn P. Kerz für die vollendete Anfertigung der Zeichnungen und auch Frau L. Kunkler für die Übertragung in Photographien danke ich.

Zum Schluß möchte ich an dieser Stelle nochmals allen Probanden danken, die unentgeltlich dreimal gekommen sind und damit die Arbeit erst ermöglicht haben.

MESSWERTBOGEN I

Name, Vorname: _____

Adresse (falls Rückfragen) _____

Alter: _____ Gewicht: _____ Größe: _____

MESSWERT	1.Unters.	2.Unters.	3.Unters.	4.Unters.
VK [ml]				
FEV _{1,0} [ml]				
FEV _{1,0} /VK [%]				
R _t [cmH ₂ O/l/sec]				
FRC [ml]				
RV [ml]				
TK [ml]				
CV [ml]				
CV/VK [%]				
CC [ml]				
CC/TK [%]				
ΔN ₂ /l [%/l]				
τ _{Ar1} —				
τ _{Ar2} —				
C _{Ar1} —				
C _{Ar2} —				
$\dot{V}_E$ [l/min]				
f [l/min]				
V _E [ml]				
V _{Dphys.} [ml]				
$\dot{V}_A$ [l/min]				
P _{aO₂} [Torr]				
P _{aCO₂} [Torr]				
P _{AO₂} [Torr]				

MESSWERTBOGEN II

MESSWERT	1.Unters.	2.Unters.	3.Unters.	4.Unters.
P _{ACO₂} [Torr]				
AaD _{O₂} [Torr]				
aAD _{CO₂} [Torr]				
P _{ECO₂} [Torr]				
$\dot{V}_{A_1} = C_{Ar_1} \cdot \dot{V}_{A_{tot}}$ [l/min]				
$\dot{V}_{A_2} = C_{Ar_2} \cdot \dot{V}_{A_{tot}}$ [l/min]				
$V_{A_1} = \tau_{Ar_1} \cdot \dot{V}_{A_1}$ [l]				
$V_{A_2} = \tau_{Ar_2} \cdot \dot{V}_{A_2}$ [l]				
$\frac{V_{A_1}}{\dot{V}_{A_1}} = \tau_{Ar_1} \quad \Bigg \quad \frac{V_{A_2}}{\dot{V}_{A_2}} = \tau_{Ar_2}$				
$\frac{\dot{V}_{A_1}}{\dot{V}_{A_{tot}}} = C_{Ar_1} \quad \Bigg \quad \frac{\dot{V}_{A_2}}{\dot{V}_{A_{tot}}} = C_{Ar_2}$				
$\frac{\dot{V}_{A_{tot}}}{V_{A_{tot}}} = \frac{1}{\sum_i C_{Ar_i} \cdot \tau_{Ar_i}}$				
$\frac{V_{A_1}}{\dot{V}_{A_{tot}}} \quad \Bigg \quad \frac{V_{A_2}}{\dot{V}_{A_{tot}}}$				
$\frac{\dot{V}_{A_1}}{\dot{V}_{A_1}'} \quad \Bigg \quad \frac{\dot{V}_{A_2}}{\dot{V}_{A_2}'}$				

FRAGEBOGEN

=====

Name, Vorname: _____

Adresse (falls Rückfragen): _____

a) Raucheranamnese

1. Welche Zigarettenmarke rauchen Sie? _____
 - a) Nikotingehalt: _____
 - b) Kondensat: _____
2. Wie lange rauchen Sie schon? _____
3. Haben Sie schon pausiert? Wie lange? _____
4. Anzahl der Zigaretten a) Pro Tag _____
b) Pro Jahr _____
c) Zusammen _____

b) Fragebogen des British Medical Research Council On Respiratory Symptoms (1966) zur Unterscheidung der Raucher in Symptomatisch und Nicht Symptomatisch

1. Husten Sie gewöhnlich als erstes am Morgen? _____
2. Husten Sie gewöhnlich während des Tages oder während der Nacht? _____
3. Husten Sie so am Tage oder in der Nacht, wenn Sie alle Tage zusammenrechnen drei Monate im Jahr? _____

Auswertung: Falls bejahend Frage 1 oder 2 oder beide, Personen sind als Symptomatisch anzusehen.
1 und 2 Nein, Personen sind Nicht-Symptomatisch.

c) MRC-ECCS Fragebogen über krankhafte Symptome der Atemwege

Scand. J. Resp. Dis. 53, 218-226 (1972) _____

Raucher +: Tabakverbrauch beträgt mehr als 1 g Kondensat (Teer) am Tag. _____

Raucher -: lebenslanger Nichtraucher _____

" ex : kein Rauchen während der letzten vier Wochen _____

CNSLD - : Husten und/oder Schleim weniger als drei Monate im Jahr. Kein Keuchen und/oder Asthmaattacken und/oder Dyspnoe kleiner Grad 2 _____

CNSLD + : Husten und/oder Schleim mehr als drei Monate im Jahr. Kein Keuchen und/oder Asthmaattacken und/oder Dyspnoe größer Grad 2 _____

Hatten Sie schon mit Messungen zu tun? _____

Hatten Sie früher irgendwelche bronchialen Erkrankungen? _____

Datum: _____ Uhrzeit: _____

Befragung wird standardisiert vom Untersucher durchgeführt.

Informationsblatt

Vielen Dank, daß Du Dich (Sie sich) für die Messungen zur Verfügung gestellt hast (haben), die allesamt Lungenfunktionsmessungen sind. Dabei sind keinerlei Schmerzen zu befürchten.

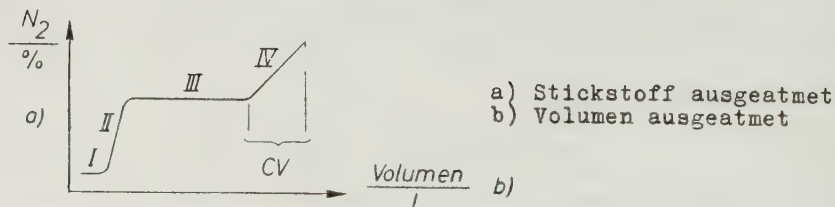
Es geht um die Erfassung von Meßparametern zur Früherkennung von bronchialen Erkrankungen. Ein Parameter ist das Closing Volume (Verschlußvolumen), dessen Erfassung eine gewisse Mitarbeit des Probanden voraussetzt.

Man trägt eine Nasenklemme und atmet ein und aus über ein Mundstück. Nach mehreren normalen Atemzügen mit Raumluft, atmet man so weit wie möglich aus. Am Ende der vollen Ausatmung stellt der Proband einen Mehrwege-Hahn um, so daß er nun reinen Sauerstoff einatmet. (Die Bedienung des Hahns wird vorher erklärt.) Dann wird so weit wie möglich eingeatmet. Die Luft wird am Ende der Einatmung für ca. 5 Sek. angehalten. Danach wird gleichmäßig ausgeatmet, und zwar maximal. Wenn die Lungen ganz entleert sind, kann der Proband das Mundstück herausnehmen und sich erholen.

Diese Messung wird nach einer Pause von 3 - 5 Minuten wiederholt. Zur sicheren Ermittlung des Verschlußvolumens sind ca. 5 Messungen notwendig.

Zur Erklärung des Verschlußvolumens

Wenn jemand nach völliger 1. Ausatmung reinen Sauerstoff maximal einatmet, so ist zu erwarten, daß bei der 2. Ausatmung wenig Stickstoff aus der Lunge kommt. Vielmehr ist vor allem mit Kohlendioxid und unverbrauchtem Sauerstoff zu rechnen. Der Stickstoff, den man bei der 2. Ausatmung mißt, ergibt folgenden charakteristischen Verlauf:



- Phase I : Das aufgezeichnete Volumen an Stickstoff kommt aus dem Totraum
- Phase II : Das aufgezeichnete Volumen an Stickstoff kommt aus dem Totraum und Alveolarraum
- Phase III : Das aufgezeichnete Stickstoffvolumen kommt aus den abhängigen Lungengebieten
- Phase IV : Closing Volume aus allen unabhängigen Zonen

Lebenslauf

Ich wurde am 28. April 1951 als Sohn des Johann Kern, Landwirt, und dessen Ehefrau Lina, geb. Reister, in Pforzheim geboren.

Von 1958 bis 1966 besuchte ich die Volksschule, von der ich dann im April 1966 zur Höheren Handelsschule überwechselte. Nach Ablegung der Mittleren Reife - Prüfung Juli 1968 - folgte der Eintritt in das Wirtschaftsgymnasium, das ich im Juni 1971 mit der Allgemeinen Hochschulreife abschloß.

Vom Juli 1971 bis September 1972 leistete ich Zivildienst im Altenpflegeheim - Heim am Hachel - in Pforzheim. Während dieser 15 Monate nahm ich an einer dort abgehaltenen einjährigen Ausbildung in Krankenpflegehilfe teil, die mit einer staatlich anerkannten Prüfung abschloß. In dieser Zeit fiel mein Entschluß, Humanmedizin zu studieren.

Ab Wintersemester 1972 belegte ich zunächst Physik und wechselte im Sommer 1973 von Physik auf Medizin über.

Im August 1975 heiratete ich die Sport- und Anglistikstudentin Ute Kern, geb. Stepan.

Im April 1978 begann ich mit dem Praktischen Jahr in den Städtischen Krankenanstalten in Wiesbaden, das ich im Mai 1979 mit dem letzten Teil der Ärztlichen Prüfung beendete.

Fritz Kern

Druck: Reinartz

Copier- und Offset-Center

Gaustraße 16, Telefon 061 31/93870 + Kirschgarten 3, Telefon 061 31/96202
6500 Mainz

